Aus der chemischen Abteilung des Physiologischen Instituts der Universität München.
Vorstand: Professor Dr. phil. et med. A. Hahn.

Die Regulation des Blutzuckergehaltes

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
verfaßt und einer
Hohen medizinischen Fakultät der Bayerischen
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Kurt Haydn
Pullach im Isartal.

München 1938.
Pilger-Druckerei G. m. b. H., Speyer a. Rh.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Referent:
Prof. Dr. A. Hahn.

*

Tag der mündlichen Prüfung:
13. Dezember 1937.

Den lieben Eltern!

In den letzten Jahrzehnten hat sich die Forschung besonders emsig um Wesen und Zweck der innersekretorischen Vorgänge bemüht. Viele Bausteine wurden gefunden, die uns die Wirkung bezw. das Wechselspiel der Inkrete näher erklären. Wenn wir auch in der Erforschung der Stoffwechselvorgänge manch' lückenhafte und nicht befriedigende Ergebnisse besitzen, so haben wir doch speziell auf dem weiten Gebiet der Physiologie des menschlichen Blutzuckers besonders im letzten Halbjahrhundert erfreuliche Leistungen aufzuweisen. Daß dabei Untersuchungen am zuckerstoffwechselgesunden und ganz besonders am stoffwechselkranken Individuum — Mensch und Tier — eine hervorragende Rolle einnahmen, ist wohl selbstverständlich. Zweck und Sinn dieser Aufgabe soll es daher sein, die wichtigsten Ergebnisse in dieser Richtung, die unsere heutigen experimentellen Erfahrungen ausmachen, zu behandeln.

Organe des Kohlehydratstoffwechsels.

Die Stoffwechselvorgänge in den Zellen nach Aufnahme von Kohlehydraten (KH) und der intermediäre KH-stoffwechsel d. h. die Neubildung von KH aus Eiweiß und wahrscheinlich auch aus Fett bilden das zentrale Problem des ganzen Stoffwechsels, da zahlreiche Vorgänge des Eiweiß- und Fettstoffwechsels damit eng zusammenhängen. Unsere Erkenntnisse vom KH-stoffwechsel wurden wesentlich gefördert durch Experimente an „überlebenden" isolierten Organen und an einzelnen Zellen, ganz besonders aber an Mensch und Tier, deren Stoffwechsel gestört ist. Alle Zellen des Körpers sind Stätten des KH-stoffwechsels, alle benötigen Zucker. Je nach Aufgabe und Leistung sind sie in ihrem Zuckerverbrauch und -gehalt differenziert. Als wichtigstes Organ, ohne das von einem KH-stoffwechsel nicht gesprochen werden kann, ist die L e b e r zu nennen. Sie hat die Aufgabe den ihr vom Darm zufließenden Zucker als tierische Stärke oder Glykogen zu stapeln und ihre KH-reserven je nach Bedarf an die übrigen Körperzellen wieder abzugeben. Weiterhin ist sie fähig unabhängig von Nahrungsaufnahme ihren KH-bedarf zu decken und KH neu zu bilden d. h. solche aus Nicht-KH zu synthetisieren. Als nächstwichtigstes Organ im KH-stoffwechsel ist wohl die gesamte M u s k u l a t u r anzusehen, auch sie bildet, etwa in demselben Maße, Glykogen und stapelt es. Von anderen Körperzellen, die zur Zuckerbildung spezialisiert sind, ist noch die Brustdrüse zu nennen, in welcher vorwiegend die Milchzuckerbildung lo-

kalisiert ist. Alle übrigen Organe treten im KH-stoffwechsel bei weitem nicht so stark in Erscheinung.

Die Resorption für die einzelnen Zuckerarten geschieht zunächst vom Darm aus und ist nach Feststellungen von CORI (19) in einem bestimmten Zeitraum stets gleich groß. Auf ihrem Weg vom Darm zur Leber gelangen die Monosaccharide durch die Pfortader, deren Blut gewöhnlich einen Zuckergehalt von 200 mg % besitzt und während der Zuckerresorption bis auf 400 mg % und mehr ansteigen kann (79). Im Lebervenenblut ist weniger Zucker enthalten als im Portalblut, da Zucker in der Leber retiniert und, wie schon erwähnt, als Glykogen gestapelt wird; doch kann je nach Schnelligkeit der Glykogenbildung der Zuckergehalt des Lebervenenblutes mehr oder weniger erhöht sein. Durch Vermischen mit dem zuckerärmeren Blute der beiden Hohlvenen gleichen sich die Unterschiede aus. Im Blut der Lebervenen findet sich im wesentlichen nur e i n leicht lösliches Monosaccharid, wahrscheinlich Traubenzucker. Fruktose und Galaktose werden in der Leber in Dextrose umgelagert und gelangen nur in Spuren in den Kreislauf. Der Zuckergehalt des zirkulierenden Blutes wird, auch wenn er nach reichlicher KH-aufnahme infolge Versagens der glykogenbildenden Kraft der Leber stark erhöht ist, bald durch das Spiel der blutzuckerregulierenden Einflüsse auf seinen Normalwert zurückgeführt. Dieser ist ziemlich konstant und schwankt im nüchternen Zustand bei Mensch und Tier zwischen 70 und 120 mg %, wobei meist ein Mittelwert von 90 mg % besteht. Das Lebensalter hat auf die Höhe des Blutzuckergehaltes wenig Einfluß, jedoch ist im höheren Alter der Durchschnittswert etwas größer und beträgt nach v. NOORDEN und ISAAC (58) etwa 110 ‰.

Zur Geschichte des Blutzuckers.

Zum besseren Verständnis der heutigen Auffassung vom Zuckerstoffwechsel ist es angebracht, einige Daten aus der Geschichte des Blutzuckers (6) mitzuteilen. Der Blutzucker ist zuerst im pathologischen Blute nachgewiesen worden. Nachdem 1647 Th. WILLIS durch Wahrnehmung des süßen Geschmackes den Zucker im Diabetikerharn entdeckt hatte, stellte ihn etwa 100 Jahre später (1775) DOBSON gemeinsam mit einem Apotheker POOL aus dem Harn dar, und 1815 wurde dann der Harnzucker von CHEVREUL mit Glucose identifiziert. Dobson fand weiter, daß auch das Blutserum des Diabetikers süßen Geschmack besaß und folgerte hieraus, daß der vom Diabetiker ausgeschiedene Zucker nicht erst in den Nieren gebildet wird. 1776 publizierte CULLEN ähnliche Beobachtungen.

Bis zum Jahre 1827 wurde der Zucker als ein körperfremder Stoff angesehen, der ausschließlich von den Pflanzen gebildet würde. Dem normalen Tierorganismus sollte die Fähigkeit der Zuckerbildung fehlen, und, um das Auftreten des Zuckers beim Diabetiker zu erklären, wurde angenommen, daß er als pathologisches Produkt des kranken Organismus entstehe. Mit der berühmten Untersuchung von GMELIN und TIEDEMANN (34) begann eine neue Epoche: Die stärkehaltigen Nahrungsmittel liefern im Darmkanal bei der Verdauung Zucker,

der durch den Chylus resorbiert wird und mit ihm in das Blut übergehen soll. Der tierische Zucker ist hiernach kein pathologisches, sondern ein normales Stoffwechselprodukt, das also auch in der Norm im Blute vorkommen kann. Zum Nachweis des Zuckers benützten Gmelin und Tiedemann die Gährungsprobe des Alkoholextraktes aus Blut.

Aus dieser Lehre mußte sich für den Diabetes folgerichtig ergeben, daß der Harnzucker gleichfalls von dem Nahrungszucker abstammte. Aber es vergingen doch noch 18 Jahre, ehe eine solche Theorie formuliert wurde, und zwar wohl deshalb, weil die Existenz des Blutzuckers beim Diabetes von einer Reihe namhafter Forscher bestritten und von nur wenigen nachgewiesen wurde; eine dritte Gruppe nahm eine Zwischenstellung ein, die teils positive teils negative Befunde zu verzeichnen hatten.

Die Ursache dieser widersprechenden Resultate war darin gelegen, daß bei allen negativen Befunden das Blut einige Zeit bis zu 24 Stunden gestanden hatte und in dieser Zeit Glykolyse eingetreten war, daß aber bei allen positiven Ergebnissen das Blut sofort nach Entnahme auf Zucker verarbeitet und hierbei das glykolytische Enzym zerstört wurde.

Die quantitative Bestimmung konnte erstmalig 1845 von THOMPSON im Hühnerblut ermittelt werden und zwar mit der Gärungsmethode. 1850 bestimmte C. SCHMIDT gleichfalls durch Gärung quantitativ den Zuckergehalt für das Rinder- und Hundeblut. Ungefähr gleichzeitig fallen die ersten Bestimmungen des Blutzuckergehaltes beim Diabetes durch LEHMANN.

Zu dieser Zeit wußte man also von einer alimentären und diabetischen Hyperglykaemie. Der Blutzucker selbst wurde als resorbierter Nahrungszucker angesehen. Dagegen nahm man an, daß das Blut außerhalb der Zeit nach der Nahrungsaufnahme, sowie nach Fütterung mit stärkefreier Nahrung zuckerfrei sei. Deshalb wirkte der Befund Cl. BERNARDs (1848) geradezu umwälzend, daß das Blutserum des rechten Herzens eines ausschließlich mit Fleisch gefütterten Hundes Zucker enthielt. Ferner enthielt das Blut der Vena hepatica reichlich Zucker, während das übrige Blut zuckerfrei war. Die Leber war demnach als die alleinige Stätte der tierischen Zuckerbildung zu bezeichnen, wofür die Tatsache sprach, daß das Portalblut keinen, das Lebervenenblut reichlich Zucker enthielt. (Cl. Bernard. 1853).

Diese Lehre fand allgemeine Annahme bis auf eine Ausnahme. FIGUIER (1855—1857) allein verfocht die Meinung, das normale zirkulierende Blut enthalte Zucker und das Lebervenenblut nicht mehr als das übrige Blut. Ja, er bestritt sogar die Zuckerbildung in der Leber. 1856 veröffentlichte dann CHAUVEAU eine Arbeit von grundlegender Bedeutung. Durch quantitative Bestimmung des Blutzuckers bei Pferd und Hund konnte er folgende Tatsachen festlegen: 1. das arterielle und venöse Blut enthält immer Zucker, und zwar arterielles Blut stets etwas mehr als das venöse; 2. das Blut der beiden Herzhälften enthält die gleiche Zuckermenge, der Zucker wird daher nicht, wie von Bernard angenommen wurde, in der Lunge, sondern in den Geweben verbrannt; 3. die Lymphe enthält gleichfalls Zucker; sie stammt nicht aus den zuckerfreien Geweben, sondern aus dem Blute; 4. der Blutzuckergehalt ist konstant und unabhängig von der Nahrung; selbst nach längerem Hunger ist er unverändert. Chauveaus Feststellungen stand man zunächst ablehnend gegenüber.

Zur selben Zeit stand eine Entdeckung mehr im Mittelpunkt des Interesses, nämlich die des Glykogens durch Bernard. 1855 machte er das berühmte Experiment der „foie laveé" und fand hierbei, daß die von Blut befreite Leber fortwährend Zucker bildete. Er folgerte hieraus, daß die ausgeschnittene, aus-

gewaschene Leber ihre vitale Zuckerbildung fortsetzt. Da nun weiter die Leber unmittelbar nach dem Auswaschen kein Zucker enthielt, so mußte eine Muttersubstanz des Zuckers in ihr enthalten sein. 1857 zeigte Bernard, daß diese Muttersubstanz die tierische Stärke, das Glykogen, sei. Interessant ist es, wie er zu diesen Forschungsergebnissen gelangte. Doppelte Zuckerbestimmungen in der Leber zeitigten stets verschiedene Resultate, und zwar ergaben die letzten Analysen immer die höchsten Werte. Weitere Untersuchungen ergaben, daß die Leber ihre zuckerbildende Funktion auch postmortal ausübte. Wenn die Leber also nach dem Aufhören der Zirkulation andauernd Zucker bildete, so konnte demnach die Muttersubstanz des Zuckers nicht im Blut zu suchen sein. Die weitere Untersuchung konzentrierte dann Bernard auf die Erforschung dieser Lebersubstanz. Zuerst fahndete er nach Glykosiden und entdeckte dann 1855—57 das Glykogen. Der wahre Mechanismus war gefunden: er war derselbe wie bei Pflanzen; beide bilden ein hochmolekulares Polysaccharid und aus diesem den Zucker.

Seine Entdeckung der Piqûre bildete den Ausgangspunkt der zielbewußten wissenschaftlichen Forschung über Ursache und Wesen des Diabetes. Der Zuckerstich — seiner Meinung nach ein experimenteller Diabetes — rege eine vermehrte Zuckerbildung in der Leber an, wobei der Zucker in den großen Kreislauf gelangt und durch die Niere ausgeschieden wird, wenn sein Gehalt im Blut über 0,3 % gestiegen sei; allerdings konnte er diesen Wert nur auf eine einzige Blutzuckerbestimmung beim Kaninchen stützen. Gleichzeitig mit der Piqûre fand er die „glycosurie toxique" nach Vergiftung mit Curare, die das Urbild der vielen asphyktischen Glykosurien bildet. Bernard ist ferner noch die Entdeckung der Hyperglykaemie nach Aderlaß zu verdanken.

Die früher von Chauveau angeschnittene Frage nach dem normalen Blutzuckergehalt wurde wenig beachtet. Bis dann auf einmal der Umschlag kam. Von 1869 an erschienen hintereinander zahlreiche Abhandlungen, die der Anschauung Chauveaus im wesentlichen Recht gaben und die ein für allemal das Vorkommen und die Menge Zuckers im normalen Blut festlegten. Es konnten dabei Werte festgestellt werden, die mit denen Chauveaus und teilweise noch mit der heutigen Auffassung übereinstimmten. Sämtliche Forscher benützten zur Blutzuckerbestimmung die Reduktionsmethode, insbesondere die Fehlingsche Lösung.

Überhaupt nicht festgestellt war damals, wie weit Traubenzucker vorlag. So wurde von Catani die Rechtsdrehung des Blutzuckers durchaus bestritten. Von ABELES (2), EWALD (26) und KUELZ (47) konnte aber sowohl für den normalen Blutzucker wie für den Diabeteszucker die Rechtsdrehbarkeit festgelegt werden. Von SEEGEN (66) konnte der Blutzucker des Rindes in derselben Blutprobe auf Gärung, Reduktion und Polarisation bestimmt werden mit etwa 0,08 % durchschnittlich. 1892 identifizierte PICKARD den Traubenzucker durch Darstellung des Osazons.

Das Vorkommen von Zucker im Blut bei Diabetes war also seit Dobson allgemein anerkannt. Es wurden auch quantitative, doch bis zur Einführung der Reduktionsmethode nicht zuverlässige Bestimmungen ausgeführt. Die Bedeutung der Niere für die diabetische Zuckerausscheidung wurde erst durch die Entdeckung des Phloridzindiabetes von MERING im Jahre 1888 erkannt. Durch die Lehre von der inneren Sekretion konnte auch der Pankreas und Adrenalindiabetes näher beleuchtet werden. Doch sind wir auch heute noch nicht im Besitz vollkommen übereinstimmender Forschungsergebnisse.

Für die Auffassung, daß, wie gewöhnlich angenommen wird, der Blutzucker Glucose darstelle, sind lediglich Indizienbeweise vorhanden, was aus einem Referat des niederländischen Gelehrten GREVENSTUK (35) ersichtlich ist. Er wirft in seiner umfangreichen und kritischen Abhandlung „Über freien und gebundenen Zucker in Blut und Organen" die Frage auf, in wie weit es berechtigt sei, den freien reduzierenden Zucker im Blut als Glucose zu identifizieren. Claude Bernard fand schon 1848, daß das enteiweißte Blutfiltrat

1. die alkalische Lösung eines Cuprisalzes zu orangerotem Kupferoxydul reduziere; dagegen wendet Grevenstuk mit Recht ein, daß auch noch andere Substanzen im Blute vorkommen, welche reduzierende Eigenschaft besitzen, wie z. B. Fruktose, Maltose, Galaktose, Laktose und andere Substanzen; so wurde von STEPP auch Acetessigsäure als reduzierende Substanz erkannt;

2. beim Kochen mit Alkali zuerst gelb, dann braun wird, also wohl eine Caramelisation eines KH eintritt;

3. vergärbar ist; die Vergärbarkeit habe aber nach unserem Autor nicht die Bedeutung, die man ihr früher beimaß, denn auch bei Mannose, Galaktose, Fruktose und vielen anderen konnte Vergärbarkeit nachgewiesen werden.

4. Später fand Bernard noch das Vermögen des Blutes die Ebene des polarisierten Lichtes nach rechts zu drehen. Die Tatsache der Rechtsdrehung wurde von den verschiedenen Schriftstellern, die sich mit diesem Problem eingehend befaßten, bestätigt, eine Übereinstimmung jedoch in den Werten konnte nicht erzielt werden. Einige Autoren waren schließlich noch der Auffassung, daß die unter physiologischen Umständen vorkommende Glucose nicht das gewöhnliche α-β-Gleichgewichtsgemisch, sondern eine hypothetische dritte Modifikation, γ-Glucose oder Neoglucose sein sollte. Dazu meint Grevenstuk, daß die Sache zu kompliziert wäre, um so weitgehende Schlüsse über die Natur des physiologisch vorkommenden Blutzuckers zu ziehen.

Als 5. Beweismittel zur Identifizierung der Glucose im Blute wird noch die Bildung von „Phenylglucosazon" angesehen. Der vorgenannte Forscher bemerkt hiezu, daß der chemische Nachweis, ob es sich hier tatsächlich um ein Osazon handle, noch von niemanden erbracht worden sei. Er glaubt deshalb nur von einer „kristallisierten Phenylhydrazinverbindung" sprechen zu dürfen.

Zusammenfassend ist er der Meinung, es gebe zwar viele Hinweise, daß der „freie Blutzucker" Glucose ist, es stehe aber dies noch nicht unwiderleglich fest, zumal da noch nie eine Elementaranalyse ausgeführt und die Größe der Moleküle bestimmt wurde und noch kein Forscher aus dem „Blutzucker" eine deutlich identifizierbare Menge Zuckersäure hergestellt hat. Dieses Oxydationsprodukt muß unbedingt aus Glucose entstehen und ist daher zur Identifizierung notwendig.

In welchem Maße die Niere als bedeutendes Ausscheidungsorgan an der Aufrechterhaltung des normalen Blutzuckerspiegels mitbeteiligt ist, darüber geben uns die Experimentalergebnisse H. J. HAMBURGERs und R. BRINKMANs (37) eine Vorstellung. Sie untersuchten das Problem der Zuckerretention normaler Versuchstiere bei bestimmter Blutzuckerkonzentration. Die umfangreichen Experimente wurden ausschließlich an der überlebenden Froschniere durchgeführt. Die Durchströmungsflüssigkeit der Nieren, die in die Aorta communis eingeführt wurde, bestand aus Ringer- und 0,1 %iger Dextroselösung. Sie strömte durch die Arteria renalis zu den Glomeruli und der Harn war deshalb als ein Glomerulusprodukt anzusehen.

An einer Reihe von Versuchen stellte sich heraus, daß die Niere für Dextrose vollkommen permeabel war. In weiteren Experimenten suchte man zu entscheiden, ob die Permeabilität der Niere für Glucose von einer kolloidalen Bindung im Serum abhängig sei. Pferde- und Rinderserum wurden mit 2—5-facher Menge Ringerlösung verdünnt und je eine 0,1 %ige Glucosemenge wurde beigegeben. Ergebnis: Relativ viel Zucker wurde retiniert; bei 8-facher Serumverdünnung aber erfolgte keine Zuckerretention mehr. Nach Zusatz von Cationen in Form einer nur 0,0075 %igen $CaCl_2$-lösung erhielten die Autoren wieder eine Glucoseretention von 0,03 %. Ließen sie aus der Ringerlösung Kalium weg, so war die Zuckerretention immer noch 0,02 %, was wohl dafür sprach, daß Kalium nicht unbedingt für die Zurückhaltung von Glucose notwendig ist.

Das Ergebnis weiterer Versuche war die Feststellung, daß die bis jetzt verwendete Ringerlösung nicht die für die Niere physiologischste war und wohl deshalb immer nur eine optimale Glucoseretention von 0,03 % erreicht wurde. Denn nach Steigerung des $NaHCO_3$-gehaltes von 0,02 % auf 0,09 % erhielten diese Forscher eine maximale Glucoseretention von 0,06 %. Daraus schlossen sie, eine Erhöhung des $NaHCO_3$-gehaltes und damit eine vermehrte Alkalescenz der Durchströmungsflüssigkeit erhöhe die Retentionsfähigkeit des Glomerulusepithels.

Ferner ergab sich noch die interessante Tatsache, daß eine Erhöhung des $CaCl_2$ über 0,015 % ein rapides Absinken des Retentionsvermögens bewirkte, während bei Zunahme des $NaHCO_3$-gehaltes über 0,09 % letzteres nicht eintrat, sondern den Mittelwert der Glucoseretention von 0,07 % beibehielt, obwohl hier der $CaCl_2$-gehalt automatisch zunahm.

Hamburger und Brinkman kamen durch ihre umfassenden Arbeiten zu der Schlußfolgerung: Die Permeabilität der Niere für Glucose ist nicht unbedingt von einer kolloidalen Verbindung im Serum abhängig. Das Glomerulusepithel besitzt ein Glucoseretentionsvermögen, das von der chemischen Zusammensetzung der Durchströmungsflüssigkeit abhängig ist. Eine maximale Glucoseretention wird bei einem bestimmten Verhältnis zwischen Kalium und Calcium erreicht. Das Retentionsvermögen kann jedoch noch enorm verbessert

werden bei Zunahme der Alkalescenz durch Vermehrung des $NaHCO_3$-gehaltes. Kalium kann in der Ringerlösung bei Erhöhung der Ca- und HCO_3-ionenzahl entbehrt werden!

Auch am hiesigen physiologischen Institut haben sich Ph. BROEMSER und A. HAHN (39) mit dem Problem des Retentionsvermögens der Niere für Glucose bei ansteigender Glucosekonzentration in der Durchströmungsflüssigkeit befaßt.

Wie sie in früheren Versuchsreihen fanden, betrug der physiologische Glucosegehalt der Froschniere etwa 0,06 %. Im folgenden wurde dann der Glucosegehalt in der gepufferten Durchströmungsflüssigkeit auf 0,08, 0,1 und 0,15 % erhöht. Für die Sekretionsgeschwindigkeit, gemessen an den ausgeschiedenen Flüssigkeitsmengen, konnte in allen Fällen übereinstimmend gefunden werden, daß nach einer anfangs sehr großen Sekretionsgeschwindigkeit ein Kurvenabfall wie bei Versuchen mit normaler Zuckermenge erfolgte. Nach 2—3 Stunden ging dann die Sekretionsgeschwindigkeit sehr stark in die Höhe, um ein länger dauerndes Maximum beizubehalten, von dem sie allmählich absank. Bei der Bestimmung der jeweiligen Zuckermengen im Urin ergab sich die Tatsache, daß vor Auftreten des Maximums der Sekretionsgeschwindigkeit der Glucosegehalt sehr gering war, was die beiden Autoren dahin deuteten, daß das Glomerulusepithel zunächst für Glucose fast undurchlässig ist, um dann später mit der Ausbildung des Maximums der Sekretionsgeschwindigkeit den Glucosegehalt in der Urinmenge stark ansteigen zu lassen.

Broemser und Hahn legten der Tatsache große Bedeutung bei, daß der maximale Glucosegehalt des Urines in ihren zahlreichen Versuchen nie größer war als die Differenz zwischen der angewandten Konzentration der Glucose in der Durchströmungsflüssigkeit und dem normalen Gehalt des Froschserums an Zucker; oder mit anderen Worten, im Bereich der von den beiden Autoren untersuchten übernormalen Glucosekonzentrationen schied die Niere stets nur den Überschuß an Zucker über die Norm aus. Bei wesentlich höheren Konzentrationen konnten Hamburger und Brinkman (38) bereits früher eine fast gänzliche Durchlässigkeit der Niere für Traubenzucker beobachten. Aus all diesen Versuchen ging also mit Eindeutigkeit hervor, daß die Glucose die Epithelien der Glomeruli bei ansteigender Konzentration im Sinne einer Schädigung beeinflußt.

Da Broemser und Hahn mit ihren Glucosekonzentrationen im Bereich des physiologisch Möglichen blieben, war zu erwarten, daß die Schädigung der Nierenepithelien wohl nicht irreparabel seien, was auch tatsächlich festgestellt wurde.

Die Versuchsanordnung war ungefähr so, daß zunächst die Niere mit 0,1 % Glucose ca. eine Stunde lang durströmt wurde. Zu Beginn der Steigerung der Sekretionsgeschwindigkeit wurde dann mit 0,05 % Glucose durchströmt. Darauf-

hin fiel kontinuierlich die Sekretionsgeschwindigkeit sowie die Zuckermenge im Urin ab, sodaß nach ca. 2½ Stunden der Urin wieder völlig zuckerfrei war, Damit war einwandfrei bewiesen, daß die Veränderung an den Nierenepithelien durch zu hohen Glucosegehalt bei Wiederauftreten normaler Bedingungen vollständig rückgängig gemacht werden können, vorausgesetzt, daß die vorhergehenden Schädigungen nicht zu schwer waren.

Der regulatorische Anteil der Leber.

Daß der Leber als vorwiegendem Speicherorgan der KH im gesamten Stoffwechsel des Organismus eine bedeutende Rolle zufiel, ist bereits angedeutet worden. Die Form der Stapelung von KH in der Leber ist, wie erwähnt, das hochpolymere Produkt des Zuckers, die tierische Stärke oder das Glykogen. Während die Maximalgrenze der Glykogenspeicherung in der Leber durchschnittlich bis zu 14 % reicht, kann sie bei excessiver KH-mast bis auf 18 % erhöht werden (79). Der Abbau des Glykogens zu Traubenzucker bei Bedarf geschieht durch das diastatische Ferment der Leber, wodurch der Nachschub von Dextrose an die Gewebe bei sinkender Blutzuckerkonzentration sichergestellt wird.

Das Verdienst diese außerordentlich bedeutsame Aufgabe der Leber als erster experimentell richtig erkannt zu haben, gebührt O. MINKOWSKI (55). Er stellte nämlich bei leberexstirpierten Gänsen das Schwinden des Blutzuckers kurz vor dem Tode der Tiere fest.

Zu seinen Versuchen wählte er Vögel und zwar Gänse, da die Operationstechnik bei diesen besonders günstig und die Lebensdauer nach der Exstirpation eine genügend lange war, um die Stoffwechselvorgänge eingehend zu verfolgen. Die meisten Tiere lebten länger als 5—6 Stunden, einzelne sogar bis 20 Stunden. Zu Beginn des Kollaps und der Stockung der Harnsekretion wurden die Versuchstiere durch Verbluten aus den Nackengefäßen getötet. Das Filtrat des enteiweißten Blutes wurde regelmäßig mittels der Trommerschen Probe mit negativem Erfolg auf Zucker untersucht. Selbst nach Einengung des Blutfiltrators konnte keine oder höchstens minimale Reduktion nachgewiesen werden.

In Ergänzung der Versuche Minkowskis fand KAUSCH (44), der als erster Blutzuckermessungen bei Vögeln ausführte, bei Gänsen und Enten nach Totalexstirpation der Leber, wie sie Minkowski ausführte, aber nicht in Narkose, daß nach 5 Stunden der Blutzucker von etwa 0,145 % vor der Leberausschaltung auf 0,07 bis 0,08 %, also durchschnittlich auf die Hälfte abgesunken war. Nach 8—9 Stunden war er meist verschwunden. Die Vögel lebten nach der Operation bis 15 Stunden.

Auch bei anderen Versuchstieren, bei denen die Leberfunktion nicht durch Exstirpation dieser Drüse, sondern durch Gefäßunterbindung oder Giftwirkungen ausgeschaltet wurde, hat man gleichlautende Ergebnisse erhalten, wenn auch hier keine so klaren Verhältnisse gefunden wurden wie bei völliger Entleberung (63). Einen

weiteren Beweis für die lebenswichtige und regulatorische Aufgabe der Leber im KH-stoffwechsel stellen die Versuche E. FRANKs und S. ISAACs (30) dar.

Sie erbrachten den experimentellen Nachweis, daß die Zuckerbildung bei starker Schädigung der Leberfunktion schwer gestört ist. Diese riefen sie künstlich dadurch hervor, daß Kaninchen und Hunde mit Phosphor vergiftet wurden, welcher ja von ganz besonderer Wirkung auf die Leber ist. Phosphor glaubten sie für ihre Versuche besonders geeignet, da man damit den Vergiftungsgrad jeweils regulieren könne. Es fiel ihnen dabei auf, daß der rasche Glykogenschwund niemals von Hyperglykaemie begleitet war. Sie glaubten daher annehmen zu müssen, das Glykogen werde in der Leber selbst verbraucht und zwar unter Bildung von Milchsäure, die ja im Harn bei Phosphorvergiftung immer auftritt. Mit anderen Worten: bei Leberstörung trete eine Stoffwechselsteigerung der Leberzelle selbst ein; diese baue ihr gesamtes Glykogen in kurzer Zeit ab und verbrauche es selbst.

Um nun zu zeigen, daß auch die Glykogensynthese bei Leberschädigung gestört ist, haben diese Forscher weitere Versuche angestellt. Phosphorvergiftete Kaninchen erhielten zu verschiedenen Zeiten Adrenalininjektionen, deren Wirkung durch Blutzuckerbestimmung ermittelt wurde. Frank und Isaac gingen von der Annahme aus, daß das Adrenalin sowohl bei glykogenreichen als auch noch bei glykogenarmen Lebern eine Blutzuckererhöhung bewirke, was Versuche POLLAKs, von denen weiter unten noch zu sprechen sein wird, deutlich gezeigt hatten. Wenn nun nach Adrenalindarreichung keine Hyperglykaemie eintritt, so wäre die Annahme gerechtfertigt, daß die KH-synthese in der Leber schon geschädigt sei.

24 Stunden nach Phosphorapplikation der drei Kaninchen zeigte sich die Adrenalinwirkung in einer ausgesprochenen Blutzuckererhöhung. Nach nochmals 24 Stunden hatte der Blutzuckergehalt nur noch die Norm. Weitere Adrenalingaben im Stadium des Blutzuckersturzes konnten die Erreichung des Nullwertes im Blute nicht verhindern. Die Leber konnte zwar lange ihr Synthetisierungsvermögen d. h. KH-speicherung und -abgabe erhalten, hatte es aber dann bald infolge der Schwere der Schädigung verloren.

Wie Minkowski und Kausch die Rolle der Leber, die den Zuckernachschub ins Blut sichert, für den Vogel aufgezeigt haben, so erbrachten MANN und MAGATH (52) den exakten Beweis, daß auch für Fische und Schildkröten und, was besonders interessierte, für Säuger die gleichen Verhältnisse vorliegen. Die lebenswichtige Bedeutung der Leber durch das ganze Tierreich war jetzt zu überblicken: Leberexstirpaiton bedingt stets einen enormen Blutzuckersturz und somit hochgradige Verarmung des Organismus an Betriebssubstanz, was mit der Erhaltung des Lebens unvereinbar ist.

Mann und Magath gelang es zuerst hepatektomierte Säugetiere wesentlich länger als bisher, nämlich einige Stunden am Leben zu erhalten. Dies ereichten sie dadurch, daß sie erst einige Zeit nach Unterbindung der Lebergefäße die vollständige Entfernung der Leber vornahmen. Eine Stunde nach der Leberexstirpation erschien das Tier fast normal und blieb so 3—8 Stunden. Nach dem

Auftreten der ersten moribunden Symptome (Muskelschwäche, zeitweise Reflexlosigkeit und Muskelkrämpfe) lebten die Tiere noch ca. 2 Stunden. Bei einem Blutzuckerspiegel von 0,05 % traten meist die ersten Anzeichen auf. Nach der Hepatektomie nahm das Muskelglykogen bis zum Tode um etwa 50 % ab. Die klinischen Symptome konnten, selbst bei moribunden Tieren, durch intravenöse Glucoseinjektion vorübergehend behoben werden. Mit anderen Zuckerarten konnten diese Ergebnisse nicht erzielt werden.

Respirationsversuche an 10 hepatektomierten Hunden ergaben auf Glucosezufuhr jedesmal eine Steigerung des respiratorischen Quotienten (R. Q.), was vor der Leberausrottung nicht der Fall war.

Den Versuchen Mann und Magaths ist deshalb besondere Bedeutung beizumessen, weil sie die Hepatektomie mit der Pankreatektomie kombinierten. Die Folge war dieselbe, als ob die Leber allein exstirpiert wurde: Abnahme des Blutzuckers und folgende Entwicklung der charakteristischen Symptome. Wurde die Leber 24 bis 96 Stunden nach der Pankreasexstirpation entfernt, so waren die Wirkungen die gleichen, nur nicht so hervorstechend, wie wenn beide Drüsen gleichzeitig ausgerottet wurden. Der Blutzucker sank zwar, die hypoglykaemischen Symptome traten aber schon bei einem viel höheren Blutzuckerspiegel ein und das Tier starb früher im Koma. Daraus war ersichtlich, daß die auf die Pankreatektomie folgende Hyperglykaemie von der Anwesenheit der Leber abhängig ist. Die genannten Untersucher zogen aus ihren Ergebnissen die Schlußfolgerung, die nach Pankreasexstirpation eintretende Hyperglykaemie sei von der Intaktheit der Leberfunktion abhängig, weshalb sie auch ausbleibt, wenn sowohl Pankreas und Leber entfernt wurden. Durch ihre Versuche wurde ferner erwiesen, daß die Zuckerbildung aus Eiweiß ihren Sitz in der Leber hat. Bei hepatektomierten Tieren sank der Harnstoffgehalt im Blute, bei nephrektomierten nahm er zu. Wurde bei letzteren Versuchstieren darauf die Entleberung vorgenommen, so hörte diese Zunahme wieder auf. Damit war also festgestellt, daß nach Leberentfernung die Harnstoffproduktion aufhört, während die Harnsäure im Blute zunimmt.

Recht eingehende Versuche STAUBs und TRAUGOTTs veranschaulichen ebenso sinnfällig die hohe Aufgabe, welche der Leber im Regulationsapparat des Organismus zufällt. Daraus ist ersichtlich, daß die Leber des stoffwechselgesunden Menschen, wenn sie einmal nach Zuckerzufuhr mit der Glykogenbildung begonnen hat, den Zuckerspiegel auf das Ausgangsniveau zurückführt und dieses auch bei weiteren Zuckergaben beibehält. Staub hat erstmalig Untersuchungen über das Verhalten des Blutzuckers nach peroraler Zufuhr k l e i n e r Glucosemengen ausgeführt (67).

Er bestimmte zunächst das Verhalten des Blutzuckerspiegels nach peroraler Zufuhr von weniger als 100 g Glucose. Die Versuchspersonen nahmen Dextrose morgens nüchtern mit destilliertem Wasser; 80 g Dextrose wurden in

200 ccm, die übrigen Dosen (40, 20 und 10 g Dextrose) in 100 ccm Wasser aufgelöst. Die Blutzucker-Kurven zeigten, daß der geringeren Glucosezufuhr ein weniger hohes Ansteigen des Blutzuckerspiegels und auch eine kürzere Dauer des erhöhten Zuckergehaltes fast proportional ging. So betrug der Blutzuckeranstieg in Prozenten bezogen auf den mittleren Nüchternwert z. B. nach 80 g Glucoseeinnahme 139 % und nach 20 g ca. 33 %. Die Dauer der Hyperglykaemie — wobei letztere von Werten über 110 mg % an festgestellt wurde — vom Zeitpunkt des Auftretens bis zu demjenigen des letzten hyperglykaemischen Wertes betrug nach 80 g Dextrose 100 Minuten, nach 20 g 30 und 25 Minuten. Ja sogar die geringe Menge von 10 g Glucose nüchtern per os zugeführt vermochte in vielen Fällen noch den Zuckerspiegel merklich zu beeinflussen. Außerdem konnte noch die bemerkenswerte Tatsache festgestellt werden, daß bei wiederholten gleichen Gaben von Traubenzucker die erste Dosis den stärksten Blutzuckeranstieg hervorrief, während die folgenden Gaben nur noch geringere und zuletzt keine Hyperglykaemie mehr verursachten. Durchschnittlich konnte bei etwa 15 Stunden nüchternen gesunden Personen nach Zufuhr von 20 g Glucose meist schon nach 20 Minuten ein steiler Anstieg der Blutzuckerkurve zu hohen hyperglykaemischen Werten beobachtet werden. Nach einer halben Stunde war in den meisten Fällen der Gipfel der Kurve mit etwa 130% des Nüchternwertes erreicht. Oft fiel der absteigende Schenkel der Kurve für kurze Zeit auf Werte, die tiefer als die Anfangsnüchternbestimmungen lagen.

Eine andere Mitteilung Staubs (67) gibt uns Aufschluß über das Verhalten der Blutzuckerkurve während der Arbeitsleistung nach Zufuhr von jeweils 20 g Traubenzucker. Bei kräftiger und ermüdender Arbeitsleistung, die gleich nach Einnahme der Glucose begann, zeigte die „Arbeitskurve" während der ersten 30—45 Minuten den gleichen Verlauf wie die „Ruhekurve", dagegen sank die „Arbeitskurve" im Gegensatz zur „Ruhekurve" bis zur Hypoglykaemie rasch ab. Geringe, nicht ermüdende Arbeit beeinflußte bei hinreichendem Glykogenbestand den Kurvenverlauf nicht. War aber der Glykogenbestand durch längeres Hungern reduziert, so genügte schon leichte Arbeit um die Blutzuckerkurve sofort zum Sinken zu bringen. Die Hypoglykaemie trat also bei diesen Versuchsreihen schon während der Arbeitsleistung auf. Diese Tatsache und die niedrigen Werte der Arbeitskurven nach Glucosezufuhr, welche die außerordentlich rasche Verwendung des Traubenzuckers für den gesteigerten Bedarf erkennen ließen, bestätigten nur, daß tatsächlich Traubenzucker bei der Muskelarbeit verbraucht wird. Damit war auch in diesem Zustande die Erhöhung der Assimilationsgrenze für KH gegeben. Das Sinken des Zuckerspiegels zur Hypoglykaemie faßte Staub als Ausdruck einer „momentanen Insuffienz des Regulators für den Blutzucker, der Leber", auf. Wenn der Vorrat an Muskelglykogen erschöpft sei, reiße die tätige Muskulatur Zucker aus dem Blute an sich. Die Leber vermöge jedoch dem Blutzuckerverbrauch der Muskulatur durch Abbau von Glykogen anfänglich nur ungenügend Folge zu leisten, und daher sinke der Glykogengehalt im Blute. Bei weiterer Dauer der Arbeit passe sich die Leber, solange sie noch einen

genügenden Glykogenvorrat hat, besser dem gesteigerten Verbrauch der KH an, könne das weitere Fallen der Blutzuckerwerte aufhalten und ein Gleichgewicht zwischen Verbrauch der KH und ihrem Angebot aus der Leber erzielen; wie zwei Versuche zeigten, sank der Zuckerspiegel jetzt nicht mehr weiter, sondern blieb auf gleicher Höhe.

Analoge Vorgänge konnten auch die Versuche Traugotts (73) ermitteln:

Gesunde Versuchspersonen bei normaler Kost erhielten nüchtern 20 g Dextrose und eine Stunde später 100 g. Das Ergebnis war überraschend. Nach den ersten 20 g konnte der übliche Anstieg festgestellt werden, der im Durchschnitt nach einer Stunde wieder abgeklungen war. Die nun gegebenen 100 g Dextrose bewirkten aber keine Hyperglykaemie mehr, der Blutzuckerspiegel zeigte keine Veränderung.

Der Versuch wurde nun folgendermaßen modifiziert: Zunächst wurden 20 g, dann in Abständen von einer halben bis 2 Stunden 20 g bezw. 10 g und nach insgesamt 4 Stunden (eine Stunde nach den letzten 20 g) wiederum 100 g (im ganzen also 180 g) verabreicht. Das Resultat war dasselbe wie vorher: nur die ersten 20 g bewirkten eine Erhöhung des Blutzuckergehaltes, alle anderen Dosen waren wirkungslos.

Dieselben Versuche bei Diabetikern ausgeführt, verhielten sich prinzipiell anders. Die zweite Zuckerdosis veranlaßte wiederum einen starken Anstieg, der eine Stunde nach der ersten Gabe fast völlig abgesunkenen Kurve. Bei einem schweren Diabetes war der zweite Gipfel deutlich höher als der erste; beim sehr leichten Diabetes mit hoher „KH-toleranz" war aber der zweite Ausschlag ebenfalls vorhanden, wenn auch nicht so hoch.

Traugott legte die Versuchsergebnisse dahin aus, daß die erste Dextrosegabe die Leberzellfunktion derart beeinflusse, daß eine Mehrleistung der Zelle bezüglich der weiteren Zuckerverwertung resultiere.

Aus all' diesen Forschungen ging deutlich hervor, daß die Leber für den Zuckerverbrauch der peripheren Organe in der Weise sorgt, daß sie Traubenzucker dem strömenden Blute aus Glykogen bereitstellt und zwar nur soviel als dem Bedarf der Gewebe entspricht. Eine Ausschaltung der Leber aus dem Stoffwechsel bedingt Zuckerverarmung des Organismus, um in der Folge bei Unterschreiten einer gewissen Höhe des Blutzuckerspiegels zum Tode zu führen. Ob der feine Regulationsmechanismus, der den Blutzuckerwert des normalen Individuums stets annähernd gleich hoch hält, vom Nervensystem, speziell vom vegetativen Nervensystem, oder von hormonalen Einflüssen oder durch die Änderung der Blutzusammensetzung direkt bewerkstelligt wird, war in den letzten zwei Generationen Gegenstand lebhafter Erörterungen und ist auch heute noch nicht restlos geklärt.

Als einer der Vorkämpfer, die sich besonders experimentell und erfolgreich mit dieser Frage beschäftigten, ist Claude BERNARD anzusehen (8). Ihm gelang es als erstem im Jahre 1855 an Kaninchen zu zeigen, daß ein Stich in eine ganz umschriebene Stelle des vierten Ventrikels ein Tier diabetisch machen könne; diese Stelle lokalisierte er zwischen dem Ursprung der Nervi Vagi und dem der Nn. Acustici. Ferner konnte er auch zeigen, daß eine Glykosurie nicht allein durch Reizung am Vagusursprung zustande kommt, sondern auch nach Vagusdurchtrennung durch Fortleitung der nervösen Excitationen auf dem verlängerten Mark über die sympathischen Nervi Splanchnici zur Leber. Das Zustandekommen der „Glykaemie" erklärte er sich folgendermaßen: Nach Ausführung des Zuckerstiches sah er in den Baucheingeweiden der Kaninchen eine gesteigerte Blutzirkulation. Eine stärkere Durchblutung der die Leberzellen versorgenden Blutgefäße bewirke nun durch „innigeren Kontakt von Blut mit Zellsaft" eine reichlichere Umwandlung von Glykogen und der gebildete Zucker würde rascher mitfortgespült werden können. Bernard machte auch die Beobachtung, daß das Zustandekommen einer Piqûre wesentlich von dem Ernährungszustand des Tieres abhängig ist d. h. hungernde Tiere werden viel weniger diabetisch als gut (vor allem mit KH) ernährte Versuchstiere. Der von ihm erzeugte künstliche Diabetes war stets transitorisch: beim Kaninchen fand er durchschnittlich eine 5—6stündige Dauer, in Ausnahmefällen erstreckte sich der Diabetes sogar auf 24 Stunden. Claude Bernard sah also, daß beim Zuckerstich die nervöse Erregung vorübergehend ist, und glaubte die Piqûre als eine Reizung des verlängerten Markes betrachten zu müssen, welche die Zirkulation steigert und dadurch einen Diabetes verursacht.

BRUGSCH, DRESEL und LEVY (18) gelang es noch eine feinere Lokalisation des Bernardschen Zuckerstiches in der Medulla oblongata anzugeben. Sie fanden an Hand von zahlreichen Kaninchenversuchen, daß Verletzung der Ursprungskerne der sympathischen Fasern in den sogenannten dorsalen Vaguskernen Hyperglykaemie und Glykosurie erzeugte.

Daß nicht nur eine Reizung des verlängerten Markes allein eine Glykosurie bewirkt, hat ASCHNER (4) nachgewiesen. An zahlreichen Versuchen machte er als erster die Entdeckung, daß auch eine Verletzung des Tuber cinerium, also der Regio hypothalamica, Glykosurie erzeugen kann („Hypothalamuszuckerstich"). Solche Experimente gelangen ihm jedesmal und schienen ihm geeignet neue Aspekte über die bei Hypophysenerkrankungen sich oft zeigende Glykosurie zu geben.

Als ein Anhänger der Theorie, die den nervösen Einflüssen den Hauptanteil am Blutzuckerregulationsmechanismus zusprechen, ist

Kurt DRESEL (23) anzusehen. Er konnte nämlich zeigen, daß bei Verletzung der subthalamischen Zentren bezw. ihrer Umgebung regelmäßig ein kurzdauernder starker Blutzuckeranstieg stattfindet, meist auch mit starker Glykosurie verbunden. Es waren dies also dieselben Vorgänge, die Aschner bei seinem Zuckerstich gefunden hatte.

Um zu prüfen, in wieweit das Zwischenhirnzentrum die Regulation des Blutzuckergehaltes versorgt, hat Dresel folgende Versuchsanordnung befolgt:

Nach Ausschaltung des Zwischenhirns bei Kaninchen steigerte er zunächst durch konzentrierte intravenöse Dextroseinjektionen den Blutzuckergehalt und kontrollierte diesen in der Folge des öfteren. Da nach der Operation infolge der Durchschneidungen am Zwischenhirn die Zuckerdepots ausgeschüttet waren, injizierte er am normalen Kaninchen als Vergleichsobjekt zuerst Suprarenin, um auch hier auf diese Weise eine Ausschwemmung der Zuckervorräte zu bekommen. Bei den Kontrolltieren fand er, nach der intravenösen Injektion von 5 ccm 10 %iger Dextroselösung einen enorm raschen Blutzuckeranstieg, der dann sofort fiel; 25—30 Minuten nach der Injektion war der Ausgangspunkt wieder erreicht. Bei einem Versuchskaninchen dagegen konnte er ganz andere Verhältnisse antreffen. Es wurde nach Freilegung der Vierhügel und des Striatums am vorderen Ende des vorderen Vierhügels ein Stich ausgeführt. 2 Stunden nachher war die Zuckerprobe im Harn stark positiv, was als Folge des Vierhügelschnittes aufzufassen war. Als nach 6 Stunden Hyperglykaemie und Glykosurie abgeklungen waren, wurde zur Prüfung der Zuckerregulationsfähigkeit ebenfalls 5 ccm 10 %ige Traubenzuckerlösung i. v. injiziert. Der Blutzucker stieg erheblich höher an als beim normalen Tier und hatte erst nach 38 Minuten seinen Ausgangswert wieder erreicht. Die Regulation des Blutzuckers war also verlangsamt. Bei einem anderen Kaninchen war ebenfalls nach der Operation und dem Stich eine starke Hyperglykaemie und Glykosurie zu beobachten. Aber die folgende Injektion der gleichen Menge Dextroselösung ergab, daß der Blutzucker erst nach einer Stunde wieder seinen Ausgangspunkt ereichte, demnach die Zuckerregulation noch erheblicher gestört war. Der Versuch an einem weiteren Kaninchen ergab dieselben Folgen nach der Operation; das Resultat der Regulationsprüfung war eine noch hochgradigere Verlangsamung der Blutzuckerregulation als bei den vorigen Fällen.

Dresel hatte dafür folgende Erklärung: durch die umfangreichen Querschnittverletzungen des Mittelhirns wurden alle Bahnen vom Zwischenhirn zur Medulla durchtrennt und dadurch die Zuckerregulation aufgehoben. Aus den Versuchsergebnissen sowohl am normalen Kaninchen wie an den operierten Tieren glaubte er folgern zu müssen, „daß das Zwischenhirn für die schnelle Einregulierung des Blutzuckers auf ein bestimmtes Niveau verantwortlich ist".

Weiter zeigte uns Dresel, daß eine lang andauernde Erhöhung des Zuckerspiegels eintritt, wenn einem Kaninchen die beiden Streifenkörper von den hypothalamischen Zentren abgetrennt werden und das Tier längere Zeit am Leben bleibt. Sowohl bei 4 derart

operierten Kaninchen, die allerdings nur vier Stunden nach der Operation beobachtet wurden, als auch bei einem Tier, das 3 Tage nach derselben Operation leben blieb, konnte er eine dauernde Blutzuckererhöhung nachweisen. Auf Grund dieser Befunde schloß er, daß das hypothalamische Zentrum einem weiteren Zentrum untergeordnet ist, dessen Erregungszustand für die Blutzuckerhöhe maßgebend sei und das sich im Streifenkörper befände. „Dieses Zentrum ist für die Höhe des Blutzuckerniveaus verantwortlich, auf das das subthalamische Zentrum reguliert. Nach Ausschaltung des Striatum reguliert das Zwischenhirnzentrum auf einen höheren Blutzucker und es kommt zu Erscheinungen wie wir . . . sie beim Diabetes mellitus zu sehen gewohnt sind."

Ausgehend von den Beobachtungen des letzt genannten Autors, daß nach einer Stichverletzung der hypothalamischen Zentren ein starker Blutzuckeranstieg erfolgte, hat D. de la PAZ (59) an einer Reihe von Kaninchen zu ermitteln versucht, ob ein Ansteigen oder Absinken des Blutzuckergehaltes d. h. eine Veränderung der Blutzusammensetzung eine Reizung der zentralen oder peripheren Regulationsvorrichtungen bewirke und ob die Großhirnzentren in diesen Vorgang mitbestimmend eingriffen.

Aus der Methodik seiner Versuche ist folgendes erwähnenswert: Dextrose oder Ringerlösung wurde hirnwärts in die A. Carotis und 2 Stunden hernach die gleiche Menge Lösung in die V. Jugularis dem Herzen zu gespritzt. Die Experimente wurden an Normaltieren, an mit Ergotoxin vorbehandelten Tieren, an großhirnlosen und an solchen Tieren, denen die sympathischen Nerven zu den Nebennieren durchtrennt waren, ausgeführt.

Nachdem nun de la Paz Normaltieren 50 %ige Dextroselösungen sowohl in die Carotis als in die Jugularis eingespritzt hatte, trat eine eindeutige und erhebliche Blutzuckersteigerung ein, die bei den Injektionen zum Gehirn um ça. 80 % größer war als bei denen zum Herzen und nur eine Stunde andauerte. Infolgedessen kam der Autor zu der Annahme, im Hirnstamm existiere ein „Blutzuckerregulationszentrum".

Um nun festzustellen, ob das Großhirn am Zuckerregulationsmechanismus mitbeteilgt sei, applizierte er die gleiche Menge, jedoch diesmal 10- bezw. 50 %ige Dextroselösung bei vielen nach der Methode MORITA (57) großhirnexstirpierten Kaninchen intravasal. Das Ergebnis war im Prinzip das gleiche wie bei den vorher durchgeführten Versuchen, also weder eine Vermehrung noch eine Verminderung des Glucoseanstiegs, die durch zentrale Reizung oder Hemmung ausgelöst würde. Da letztere Versuche ein etwas deutlicheres Ergebnis aufwiesen, glaubte de la Paz wohl eher eine hemmende Wirkung von seiten des Großhirns annehmen zu dürfen. Weiter wurde die Frage, ob die Änderung des Blutzuckergehaltes im

negativen Sinne, nämlich eine Verdünnung, einen zentralen Reiz auslöse, von diesem Forscher experimentell angegangen. Und in der Tat, konnte er übereinstimmend bei allen seinen Kaninchenversuchen eine Zunahme des Blutzuckergehaltes, manchmal eine beträchtliche, vorfinden; doch war die Wirkung nicht vom Ort der Applikation abhängig d. h. die Erhöhung des Zuckerspiegels war bei intrajugularer Beibringung manchmal größer als bei intraarterieller. Nachdem er in diesen Fällen eine Schmerz- oder Erregungshyperglykaemie ausschließen konnte, war er der Auffassung, die Blutzuckererhöhung nach intravasaler Darreichung von Ringerlösung einzig und allein auf Verdünnung des Zuckergehaltes im Blute zurückführen zu müssen.

In weiteren Versuchen fahndete er danach, ob die Angriffspunkte der durch die Injektionen bedingten Reize im Zentrum oder in der Peripherie lägen oder ob ein reflektorischer Vorgang vorläge. Zu diesem Zwecke erhielten die Tiere vorher Ergotoxin i. v. injiziert oder es wurden ihnen die Nebennierennerven durchtrennt. Nach der nun folgenden Ringerinjektion trat weder bei normalen noch großhirnlosen Tieren eine Erhöhung im Blutzuckergehalt auf. De la Paz kam daher zu der Auffassung, daß die Nebennieren nur auf zentralen Reiz hin in Funktion träten und daher nur eine „mittelbare" Rolle spielten. Da ferner intrajugulare Injektionen, d. h. Verdünnungen im peripheren Blute oft eine stärkere Wirkung hatten als intraarterielle, glaubte er an eine reflektorische Reizung des Zentrums.

S. MORITA (57) suchte in zahlreichen Experimenten an Kaninchen die Frage zu klären, in wieweit die Großhirnhemisphären, somit psychische Faktoren und Reize, die wie Aderlaß, Fesselung, Äthernarkose und Erregung sensibler Nerven zur Hyperglykaemie führen, bei der Auslösung der Blutzuckererhöhung mitbeteiligt sind.

Aus der Versuchsanordnung sei folgendes angeführt: Den Kaninchen wurden in tiefer Äthernarkose die beiden Großhirnhemisphären durch zwei vorher geschaffene Knochenlücken vorsichtig herausluxiert und dann langsam von den Stammganglien (Nucleus caudatus, Thalamus opticus) getrennt. Nach geglückter Operation wurden die Tiere 12 Stunden lang wegen Nachblutungsgefahr vor äußeren Reizen möglichst bewahrt. Darnach konnten die Tiere mehrere Tage am Leben erhalten werden.

Zuerst untersuchte Morita an drei großhirnlosen und zwei normalen Kaninchen als Kontrolltieren den Einfluß des Aderlasses auf die Blutzuckerkonzentration, der ja bekanntlich normalerweise Hyperglykaemie auslöst. Nach einer Blutentnahme von ca. 16—17 ccm aus der Carotis ergab sich, daß die Zunahme der Blutzuckerkonzentration bei großhirnlosen Tieren gleich groß war wie bei normalen.

Daß eine sogenannte „psychische" Hyperglykaemie z. B. bei Fesselung der Tiere auftritt und auch noch nach gleichzeitiger Äther-

narkose sich einstellt, haben manche Autoren nachgewiesen. Morita beschäftigte sich nun damit, welchen Einfluß Fesselung und Äthernarkose auf großhirnlose Kaninchen hat. Bei Versuchen an fünf großhirnexstirpierten und vier normalen Vergleichstieren konnte er feststellen, daß die Äthernarkose bei Fesselung großhirnloser und normaler Tiere nach einstündiger Dauer gleiche Konzentrationszunahme des Blutzuckers bewirkt. Bei normalen Tieren war jedoch nachher Glykosurie festzustellen, die sich bei den operierten Tieren nicht fand. Bei vier anderen Versuchen an gehirnlosen Kaninchen, an denen nur eine 2—3stündige Fesselung vorgenommen wurde, konnte Morita bei normalen wie operierten Tieren dieselben Verhältnisse ermitteln: keine Glykosurie und nur leichte Blutzuckererhöhung.

Da auch durch Reizung verschiedener sensibler Nerven Hyperglykaemie und Glykosurie beobachtet wurde, injizierte dieser Untersucher zur Prüfung der Frage, ob eine derartige Blutzuckererhöhung von den Großhirnhemisphären abhängig sei, großhirnlosen Kaninchen je 1 ccm Benzoylchlorid intraperitoneal als sensiblen Reiz. Als Effekt konnte Hyperglykaemie und Glykosurie sowohl bei normalen als operierten Tieren beobachtet werden; bei ersteren war die Hyperglykaemie etwas höher.

Aus diesen Resultaten durfte Morita wohl mit Recht annehmen, daß bei großhirnlosen Kaninchen nicht mehr von „psychischer" Hyperglykaemie zu reden sei und daher auch die Affekte wie Schreck, Angst und Schmerzempfindung beim Kaninchen nur eine geringe Bedeutung für die Zuckerausschüttung aus den Depots haben können. Die hyperglykaemieauslösenden Reize greifen also nicht in den Hemisphären an, sondern in den Stammganglien des Großhirns oder im Mittelhirn.

Noch eine Reihe anderer namhafter Stoffwechselforscher haben sich eingehend mit dem Problem beschäftigt, wie groß der nervöse Anteil an dem Regulationsmechanismus für die Blutzuckerhöhe sei. Unter ihnen ist vor allem Hermann FREUND (32) zu nennen, der in vielen Experimenten danach forschte, welche Bedeutung die Durchschneidung der Leberarterie und der sie begleitenden Lebernerven für den Zuckerstich habe.

Freund hat nun am lebenden Kaninchen eine möglichst vollständige Enervierung der Leber angestrebt ohne dabei in der Nähe der Nebennieren Schädigungen zu setzen. Da die Tiere nach der Operation schlecht fraßen, führte er, nachdem ihnen mit der Schlundsonde oder subkutan am Abend vorher 10—20 g Zucker verabreicht wurde, den Zuckerstich schon am ersten Tage nach der Operation aus. Dies war deshalb notwendig, weil bei gut genährten Tieren zu jener Zeit der Glykogengehalt der Leber (2—3 %) noch ausreichend war, während nach weiteren 24 Stunden dieser (unter 0,5 %) wohl ein negatives Ergebnis des Zuckerstiches veranlaßt haben würde. Bei einem der Tiere wurde der Blut-

zucker in den ersten beiden Tagen nach der Operation kontrolliert. Eine Abweichung von der Norm, nämlich eine Blutzuckererhöhung, fand sich nur kurz nach der Operation, was als Folge der Abkühlung (Laparatomie) und der Äthernarkose zu betrachten war.

Um zu sehen, ob nach Leberarterienunterbindung noch eine Glykogenbildung möglich sei, wurde ein Tier am 5. Tage nach der Operation danach untersucht. Abends vorher bekam es eine entsprechende Menge Zucker, am nächsten Morgen wurde es getötet. Ein anderer Versuch zeigte den Verlauf der Blutzuckerkurve nach i. v. Traubenzuckerinjektion. Beide Versuchsergebnisse lagen im Bereich der Norm, sodaß eine erhebliche Störung des Glykogengehaltes oder der Fähigkeit der Glykogenbildung nicht anzunehmen war, wodurch der Zuckerstich beeinflußt werden könnte.

H. Freund hat im ganzen 11 Stiche ausgeführt. Dabei hat er die von ECKARDT (24) angegebene Technik angewandt. Von Versuchen wurden nur solche verwertet, bei denen die Obduktion die richtige Stichausführung bestätigte.

Als Resultat der Tierexperimente ergab sich folgendes: In 5 Fällen war die Stichwirkung vollkommen negativ, während sie in 3 Versuchen schwach und in weiteren drei stark positiv waren. Eine direkte Abhängigkeit der Ergebnisse vom Glykogengehalt der Leber glaubte Freund deshalb ausschließen zu können, da in 2 positiven Versuchen geringe Glykogenwerte (0,65 und 0,8 %) und in einem ganz negativen Versuch ein solcher von 1,2 % gefunden wurde. Selbst wenn 3 Versuchsergebnisse, ein stark und zwei schwach positive, wegen der in diesen Fällen nicht einwandfrei durchgeführten Operationsmethode nicht beachtet wurden, so blieben doch noch 5 negative gegenüber drei positiven übrig. Obgleich keine ganz einheitlichen Resultate erzielt wurden, glaubte Freund doch aus dem Überwiegen der negativen Versuche schließen zu dürfen, daß eine Durchschneidung der Leberarterie und der sie begleitenden Nerven die Zuckerstichwirkung verringern bezw. verhindern kann.

Ernst WERTHEIMER (77) hat in seinen Mitteilungen „Stoffwechselregulationen" auch zwei interessante Abhandlungen über den Einfluß nervöser und hormonaler Art bei der Fettumwandlung in KH in der Leber veröffentlicht. Sein umfangreiches Versuchsmaterial bestand ausschließlich aus Hunden, die durch Phloridzingaben eine Fettleber besaßen.

In zwei Versuchen durchschnitt er das Rückenmark zwischen 2. und 3. Brustwirbel: im ersten Versuch fand er eine normale Leber von braunroter Farbe, das Kontrolltier wies eine Fettleber auf (mit fast 7 mal größerem Fettgehalt); im zweiten Versuch fand er mittels Bauchfenster vor der Operation des Rückenmarks eine hellgelbe Fettleber, schon 24 Stunden nach der Operation hatte sie normales Aussehen. Beim nächsten Versuch an 2 Bastarden wurde eine ähnliche Feststellung gemacht: der Leberfettgehalt stand hier wie 1 : 10 (operiertes Tier : Kontrolltier). Ein Vergleich der hier vorgenommenen Glykogenbestimmung ergab einen deutlichen Glykogenprozentsatz von 0,02 beim operierten

Tier, während das Vergleichstier keine wägbaren Mengen Glykogens aufwies. Ein weiteres Experiment, bei dem diesmal die zur Leber führenden Nerven durchschnitten wurden, zeigte dasselbe Bild, nämlich eine wesentliche prozentuale Abnahme des Leberfettgehaltes sowie eine bemerkenswerte Zunahme des Leberglykogengehaltes beim operierten Tier gegenüber dem Vergleichstier.

Wertheimer gab für diese Vorgänge folgende Erklärung: Entweder würden durch die Durchschneidungen Erregungen ausgelöst, welche die Glykogenbildung beschleunigen, oder Hemmungen aufgehoben. Wenn er sich auch für irgendeine Hypothese noch nicht entscheiden konnte, so war doch eines sicher, die beeinflussende Wirkung des Nervensystems. Über die zweite Abhandlung, die sich mit den hormonalen Einflüssen bei der Umwandlung von Fett in KH beschäftigt, wird an anderer Stelle noch zu sprechen sein.

Leo POLLAK (61) hat in seinem Referat „Physiologie und Pathologie der Blutzuckerregulation" auf Grund der bis damals vorliegenden Versuchsresultate die Ansicht vertreten, das Nervensystem gehöre nicht zu einem obligaten Bestandteil des Regulationsapparates.

Durch die Forschungen DALEs (21) wurde das Ergotoxin als ein Spezifikum dargestellt, um sympathicusfördernde Reize zu blockieren. Daß ferner durch Ergotixin der Blutzuckerspiegel in keiner Weise alteriert wird, hat MICULICICH (54) angegeben. Auf Grund der Ergebnisse der beiden Autoren, hat Pollak Kaninchen „Ergotamin Sandoz" verabreicht und dann ihnen parenteral Aminosäuren zugeführt. Die sich daraufhin regelmäßig bei Normaltieren einstellende Hyperglykaemie wurde durch die Ergotamingabe auch nicht aufgehoben, sondern lediglich etwas abgeschwächt. Daraus und aus Ergebnissen Freunds, der bei einem ziemlichen Prozentsatz seiner Versuche nach Durchschneidung der Nerven im Leberstiel keine Änderung im Ablauf der Blutzuckerkurve nach i. v. Glucoseinfusion eintreten sah, schließt Pollak, daß der Organismus auch ohne das Nervensystem die Fähigkeit besitze den Blutzuckergehalt zu regulieren. Die Bedeutung des Nervensystems läge in einer Unterstützung der peripheren Regulation oder besser noch, „das Nervensystem diene mehr vorübergehenden, physiologisch zweckmäßigen Durchbrechnungen der konstanten Norm".

Pollak nimmt mit größter Wahrscheinlichkeit an, daß normalerweise die Höhe des Blutzuckerspiegels selbst der adaequate Reiz sei, der das Tempo der Zuckerabgabe seitens der Leber reguliere, ähnlich wie der Erregungszustand des Wärmezentrums direkt durch die Höhe der Bluttemperatur bestimmt wird. Er glaubt, daß diese Art des Regulationsmechanismus allen beobachteten Tatsachen am besten entspricht. Vor allem aber beim Phloridzindiabetes sei diese Annahme gerechtfertigt; das Phloridzin ändert der Hauptsache nach selektiv die Permeabilität der Niere für Glucose, wie Hamburger

an der überlebenden Froschniere klar beweisen konnte (36). Wenn also die Niere Zucker ausscheidet, sinkt der Zuckerspiegel ab. Daß die Leber nun von irgend einem Organ einen Reiz zu vermehrter Zuckerbildung erhalte, könne nicht angenommen werden. Dennoch wird das jeweilige Zuckerdefizit ergänzt, sodaß der Zuckerspiegel meist auf normaler Höhe bleibt.

Der regulatorische Anteil der Hormone.

A. Das Adrenalin.

Das große Verdienst die glykosurische Wirkung des Nebennierenproduktes, des Adrenalins, entdeckt und damit der Hormonforschung neue Wege gewiesen zu haben, gebührt F. BLUM (10). „In den Nebennieren ist eine Substanz enthalten, die, in den Kreislauf gelangt, Glykosurie hervorzurufen vermag." Mit diesen Worten beginnt Blum seine im Jahre 1901 veröffentlichte Arbeit „Über Nebennierendiabetes". An einem umfangreichen Versuchsmaterial, meist Hunde, beobachtete er nach subkutaner Verabreichung von Nebennierensaft eine regelmäßig auftretende Glykosurie, während er nach Verfütterung enormer Mengen frischer Nebennieren (bis zu 100 Stück täglich) niemals auch nur Spuren von Zucker im Harn nachweisen konnte. Wenn die subkutan oder intravenös injizierten Dosen nicht zu gering waren, erschienen stets, auch bei dauernder KH-freier Kost der Tiere, meist ziemliche Mengen von Dextrose im Harn, das Maximum betrug sogar einmal 3,8 % Dextrose.

Die Versuche wurden zum größten Teil mit Hammelnebennieren, in einigen Fällen mit Kalbsnebennieren, einmal mit Hundenebennieren und einmal mit solchen von Menschen ausgeführt. Der Nebennierensaft wurde durch mehrstündige Extraktion zerkleinerter Organe bei Temperaturen von 0° C bereitet und mit 5 ccm Wasser je Nebenniere angesetzt. Keimfrei wurden die Auszüge teils durch Absaugen im Reichel'schen Tonfilter, teils durch mehrmalige Aufkochungen gemacht; in der Wirksamkeit waren die durch den Tonfilter gegangenen Auszüge wesentlich stärker als die erhitzten. Die meisten Experimente wurden mit subkutaner Injektion von Nebennierensaft ausgeführt, da hier im Gegensatz zur intravenösen Darreichung der Einfluß der starken Blutdruckerhöhung fast vollkommen ausgeschaltet wurde. Blum stellte seine Versuche an 25 Tieren — 22 Hunden und 3 Hasen — an. Der Harn der Tiere wurde vor Versuchsbeginn auf Zuckerfreiheit wiederholt untersucht. In 2 Fällen erhielt er nach der Injektion keinen reinen Urin mehr, sodaß diese für die Gesamtbeurteilung ausschieden.

Bei 22 seiner exakten Versuche, die sich über Monate erstreckten, trat nach jeder Injektion Glykosurie von ein bis mehreren Tagen Dauer ein und nur in einem Fall trat diese während 4-tägiger Versuchszeit nicht auf infolge der hier wohl zu geringen Dosis. Das

Ergebnis war für Blum so eindeutig, daß die zuckertreibende Kraft des Nebennierensaftes als völlig gesichert betrachtet werden konnte. Zugleich gelang es ihm zu veranschaulichen, daß diese Wirkung der Nebenniere nicht nur einer einzigen Tiergattung zukommt, sondern Hammel, Kalb, Hund und Mensch innewohnt, oder besser gesagt, „daß alle Säugetiere gegen jene Glykosurie erzeugende Nebennierensubstanz empfindlich sind". Besonders glaubte er noch die Tatsache hervorheben zu müssen, daß die Glykosurie auch dann eintritt, wenn die verwendeten Nebennieren der dem Versuchstier gleichen Tiergattung entnommen sind. Daß die Zuckerausscheidung von der Nahrungsaufnahme völlig unabhängig war, ging schon daraus hervor, daß sie nicht nur bei KH-freier Nahrung, sondern auch im Hunger zu einer Zeit, in der längst kein Glykogen mehr in der Leber sich befand, recht beträchtlich war. Blum hielt sich deshalb für berechtigt, von einem „Nebennierendiabetes" sprechen zu können. Das Zustandekommen der Glykosurie erklärte er sich hervorgerufen „durch eine toxische Einwirkung auf ein oder mehrere dem KH-stoffwechsel vorstehende Organe". Wo der Angriffspunkt für das zuckertreibende Agens gelegen sei, darüber konnte er noch keine näheren Angaben machen. Betreff die Bedeutung der Nebennieren für den menschlichen Diabetes machte unser Forscher analog seinen Studien „Die Schilddrüse als entgiftendes Organ" folgende Annahme: Wenn die Nebennieren als entgiftendes Organ aufzufassen wären, dann würde die Nichtabfassung des freien Giftes zur Nebennierenkachexie und dem Morbus Addisonii führen, „während das Entgleiten des schon gebundenen, aber noch nicht unschädlich gemachten Giftes, wofern nur vorübergehend, Glykosurie und im Falle einer dauernden Insuffizienz der Nebenniere, Diabetes erzeugen müßte".

Im selben Jahre, in dem Blum die Adrenalinglykosurie entdeckte, gelang es J. TAKAMINE (72) eine beständige, kristallisierte Substanz aus der Nebenniere zu isolieren, die eine starke vasokonstriktorische Wirkung besaß und von ihm daher als das aktive Prinzip der Drüse angesehen wurde. Das von ihm benannte Adrenalin war ein weißer, mikrokristallinischer Stoff von stark bitterem Geschmack, schlecht löslich in Wasser und von schwach alkalischer Reaktion, der mit verschiedenen Säuren Salze bildete. Takamine konnte ferner die stark reduzierende Eigenschaft des Körpers, sowohl in alkalischer als neutraler Lösung, und die Verwendbarkeit als photographischen Entwickler feststellen. Die empirische Formel dieses Stoffes, der kein Alkaloid war, lautete $C_{10}H_{15}NO_3$.

Der Entdecker des Adrenalins machte über dessen Darstellung etwa folgende Mitteilung: Die zerkleinerten Drüsen von Ochse und Schaf wurden mit ganz schwach essig- oder salzsauer gemachtem Wasser bei 95° C extrahiert. Das Filtrat wurde durch Eindampfen eingeengt, durch Alkohol gefällt und filtriert. Dieses

Filtrat wurde dann in vacuo eingedampft und darauf mit NH_3 oder NH_4Cl oder NaOH alkalisiert. Nun kristallisierte das Adrenalin in wenigen Stunden aus und konnte durch Lösen in Säure und wiederholte Fällung gereinigt werden.

Ein Jahr nach F. Blums bahnbrechender Entdeckung, wurden von ihm seine weiteren Beobachtungen zusammenfassend bekanntgegeben (11). In drei veröffentlichten „Glykosurieerzeugungsversuchen" an Kaninchen fand er, daß schon eine ganz geringe Menge von Nebenniereninhalt bei subkutaner Applikation Glykosurie erzeugt.

Im ersten Versuch bekam ein 1 kg schweres Kaninchen $^1/_5$ des wässerigen Extraktes einer einzigen Hammelnebenniere subkutan injiziert und wies im Harn nach 4 Stunden 0,25 % Dextrose auf. Im zweiten Versuch wurde der Extrakt einer ganzen Hammelnebenniere verabreicht und nach 5 Stunden 2,1 % Dextrose nachgewiesen. Beim dritten Versuch injizierte Blum einem 2 kg schweren Stallhasen den wässerigen Extrakt von 2 Hammelnebennieren; im Harn fand sich ein Dextrosegehalt von 5,05 %.

Ferner konnte Blum an einer großen Anzahl von Hunden und Hasen zeigen, daß nach jeder Einverleibung des „Nebennierensaftes" regelmäßig Glykosurie auftritt. Dabei spielte die Art der Ernährung eine solche Rolle, daß wohl die Intensität nicht aber die Zuckerausscheidung an sich beeinflußt werden konnte. Bei täglicher Injektion des Nebennierenextraktes fand er, daß eine andauernde Zuckerausscheidung erfolgte, die dem Bilde einer echten Zuckerharnruhr glich, weshalb er auch glaubte, von einem echten „Nebennierendiabetes" sprechen zu dürfen.

Seit Blum die Adrenalinglykosurie entdeckte und eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels erkannte, haben sich viele Forscher immer wieder mit der Adrenalinhyperglykaemie beschäftigt. So befaßte sich AGADSCHANIANZ (3) mit der Frage, wieso nach Adrenalininjektion Zucker im Urin auftritt. Er stellte deshalb folgende Versuche an.

Vier Kaninchen ließ er 60 Stunden und ebensoviele Kontrolltiere 65 Stunden hungern. Nach 24-stündigem Hungern spritzte er den Versuchstieren 1½ mg Adrenalin in Wasser gelöst (1 : 2 000) ein; darnach mußten sie noch weitere 36 Stunden hungern. Dann wurden die Tiere getötet und die Leber und Muskeln auf den Prozent- und Gesamtgehalt an Glykogen untersucht nach der Methode PFLÜGER (60).

Bei der Betrachtung der Ergebnisse seiner Versuche fiel besonders auf 1. die starke Adrenalinwirkung auf das Muskelglykogen, die sich bei den mit Adrenalin vorbehandelten Tieren in einem vollkommenen Glykogenschwund äußerte, und 2. die Wirkung auf die Leber, die jedoch weniger auffällig war, da sie nur in zwei Fällen keine, in den anderen zwei Versuchen deutliche Glykogenmengen enthielt.

Dazu ließe sich sagen, daß bei einer größeren Anzahl von Versuchstieren wohl eindeutigere Resultate erzielt worden wären. Agadschanianz schien indessen ein Einfluß des Adrenalins auf den Glykogenabbau schon gegeben.

Leo POLLAK (62), der sich noch eingehender mit dem Problem der Blutzuckerregulation beschäftigte, hat im Jahre 1909 in seinen experimentellen Studien über Adrenalindiabetes als erster Kaninchenversuche veröffentlicht, bei denen er durch fortgesetzte Adrenalinzufuhr auch bei glykogenfreier Leber Hyperglykaemie auftreten sah.

Um zu erfahren, in welcher Zeit man mit Sicherheit bei Kaninchen eine glykogenfreie Leber durch Hungern erhält, ließ er drei Tiere 12 und eines 11 Tage hungern und fand dabei die Leber und Muskulatur bei den dreien ganz frei und bei den anderen unwägbare Spuren von Glykogen. Bei seinen Hungerversuchen, wo die Tiere schon einige Tage vor der subkutanen Adrenalininjektion unter Karenz gesetzt wurden, ersehen wir folgendes: nach 6—17-tägigem Hungern hatten die Tiere trotz enormer Zuckerausscheidung im Urin, Lebern mit einem Glykogengehalt von durchschnittlich 2,6 %, der gewöhnlich nur bei Zuckerfütterung zu finden war, wogegen die Muskeln ganz oder fast glykogenfrei waren. Die eventuelle Annahme, daß das vorgefundene Glykogen ein vor dem Hungern gebildetes Restglykogen wäre, widerlegte er durch mehrere Versuche, in denen er die Tiere nach Hungerbeginn mittels Strychninkrämpfe vollständig glykogenfrei machte und darauf Adrenalin injizierte. Das Ergebnis war, daß die glykogenfreie Leber ungefähr die gleiche Menge (2,15 %) Glykogen gebildet hatte wie ohne Strychnin; auch hier war das Muskelglykogen vollständig aufgebraucht.

Wenn auch Pollak bei der Besprechung seiner Experimentalergebnisse keine Erklärung für die Glykogensteigerung in der Leber gegeben hat, so hält er es doch für sehr unwahrscheinlich, daß der vermehrte Eiweißumsatz, welchen beim hungernden Tiere manche Autoren durch Adrenalin gesteigert sahen, soviel Glykogen sparte, um allein die enormen vorgefundenen Glykogenmengen zu speichern. Aus den Versuchsresultaten der beiden letztgenannten Autoren, die im wesentlichen ziemlich gleichlautend sind, ist also zu ersehen, daß Adrenalin nicht nur das Glykogen mobilisiert, sondern auch dessen Neubildung anregt.

Auf der Suche nach dem Mechanismus der Adrenalinglykosurie machte W. STRAUB (71) schon früh experimentelle Mitteilungen. Die Versuchsanordnung war so, daß eine relativ sehr verdünnte Lösung von Adrenalin kontinuierlich in eine Vene floß und der Effekt des Einfließens ebenso kontinuierlich kontrolliert wurde.

Im speziellen Fall wurde bei Katzen und Kaninchen ein Verweilkatheter in der Blase angelegt, durch den der in 5, 10 und 20 Minuten sezernierte Harn entnommen wurde. Als unterste Grenze der glykosurischen Wirkung des Adre-

nalins konnte eine solche Lösung von der Konzentration 1 : 1 000 000 festgestellt werden, die mit einer Geschwindigkeit von 2 ccm / Minute unendlich lang einfloß, ohne glykusorisch zu wirken. Die Schwelle, bei der die Adrenalinlösung glykosurisch wirkte, lag durchschnittlich bei 4,10 g / Minute. Zwischen der Konzentration des im Blute vermehrten Adrenalins und des in den Harn getriebenen Zuckers bestand direkte Proportionalität.

Bei wirksamen Einfließ-Sekretionsgeschwindigkeiten bestand eine gewisse Latenz bis zum Auftreten der Wirkung. Straub war daher der Ansicht, die Dauer dieser Latenz sei eine Funktion der Reizgröße, d. h. der Sekretionsgeschwindigkeit von Adrenalin und dieser umgekehrt proportional, folge also den Gesetzen der Nervenphysiologie, weshalb die Glykosurie wahrscheinlich als Folge eines Nervenvorganges anzusehen sei. Wie Adrenalin auf dem Wege des Sympathicus den Tonus der Gefäße bestimme, so beherrsche es auch den „Zuckertonus" d. h. eine vorübergehende Mehrsekretion bewirke eine Hyperglykaemie, bei längerer Dauer aber entstehe ein Zustand, dem das Bild des Diabetes mellitus entspräche. In der normalen Physiologie hat nach Straub das Adrenalin eine Regulationsaufgabe in der Verteilung des Zuckers an die Oxydationsprozesse.

Ob die Piqûre lediglich als eine Folge vermehrter Sekretion des Nebennierensaftes anzusehen sei, dieses Problem suchte A. JARISCH (41) auf folgende Weise zu lösen.

Er durchtrennte alle nervösen Verbindungen, die sowohl vom Zentrum als auch von der Nebenniere zur Leber führen; nur die Innervation der linken Nebenniere vom Zentrum her erhielt er aufrecht. Die Versuche wurden erst einige Tage nach der Operation angestellt, damit sich bis dahin die Tiere wieder erholt hatten. Hierauf prüfte er den Erfolg des Zuckerstiches. Die Nebennieren wurden zur histologischen Untersuchung in Chromlösung gleich nach der Piqûre fixiert. Diese selbst wurde nach der Methode Eckardts durchgeführt. Die regelmäßige Obduktion lieferte die Kontrolle für die richtige Ausführung des Zuckerstiches.

Es wurden 10 Versuche gemacht. Als Ergebnis fand Jarisch, daß 9 mal keine Glykosurie auftrat, jedoch der Blutzucker 7 mal erhöht war und zwar 5 mal den Wert von 0,2 % überschritt und einmal 0,28 % erreichte, in welch' letzterem Falle auch Glykosurie auftrat. In 5 Fällen ergab die histologische Untersuchung der linken Nebenniere, daß sie völlig frei von chromaffiner Substanz war, während die rechte Nebenniere stets einen höheren Gehalt an chromaffiner Substanz aufwies.

Jarisch konnte bei 11 Versuchen, in denen die Nebenniere allein innerviert war, 8 mal Hyperglykaemie feststellen und daher der sicheren Annahme sein, daß die Glykogenolyse in der Leber nur durch die vermehrte Adrenalinausschüttung zustande kommt. Daß die Piqûre selbst die Veränderungen im Nebennierenmark veran-

laßte, bewies er durch 2 weitere Versuche, bei welchen er diesmal sämtliche Nerven der linken Nebenniere durchschnitt. Dabei stellte er ein bedeutendes Schwinden an chromaffiner Substanz in der rechten Nebenniere fest. Diese Verarmung konnte er nur als eine sichere Folge des Zuckerstiches aufgefaßt werden. Als Einwand dagegen könnte man anführn, daß bei 3 nicht operierten Tieren eine Chromverarmung nicht nachweisbar war. Dieser Zweifel aber war leicht durch den experimentellen Nachweis zu beseitigen, daß nämlich eine Sekretausschüttung nicht immer mit einer Verminderung von chromaffiner Substanz einherzugehen braucht. Die Tatsache, daß die meisten Versuche weniger effektvoll waren als unter normalen Verhältnissen, suchte Jarisch so zu erklären, daß 1. durch die nervöse Isolierung des gesamten Splanchnicusgebietes, also eines schweren Eingriffes, eine Chromaffinverarmung eingetreten sei und 2. daß durch eine Überempfindlichkeit der Darmgefäße gegen Adrenalin als Folge der Durchschneidung vegetativer Nerven, wie ELLIOT (25) zeigen konnte, der Blut- und damit der Adrenalinzufluß zur Leber ein geringerer sei.

Die Ergebnisse der Untersuchungen Jarischs sprachen also dafür, daß der Zuckerstich vorwiegend durch gesteigerte Adrenalinausschüttung ins Blut die Glykogenolyse in der Leber bewirke. Bernard, Eckardt und Pflüger sahen den Angriffspunkt des nervösen Reizes als Folge des Zuckerstiches in der Leber. Nach F. Blums großer Entdeckung setzte ein lebhaftes Suchen ein, ob nicht doch die Wirkung des Zuckerstiches mit einer vermehrten Adrenalinausschüttung identisch sei. Zu diesem Zweck führte H. FREUND zusammen mit E. MARCHAND (33) bei Kaninchen die beidseitige Nebennierenexstirpation aus, um danach die Folge des Zuckerstiches zu beobachten. Sie setzten ihre Stiche nach Nebennierenentfernung zu einer Zeit, in der der Blutzuckersturz noch nicht eintrat und die Leber über einen beträchtlichen Glykogenvorrat verfügte, um die Wirksamkeit der Piqûre nicht von vorne herein zu gefährden. In den 12 Versuchen wurde 2—3 Stunden nach der Nebennierenausrottung die Eckardt'sche Operation ohne Narkose ausgeführt. Auffallend waren die fast durchweg hyperglykaemischen oder normalen Blutzuckerwerte kurz vor dem Tode. In 6 Fällen bestand hohe Hyperglykaemie, in zwei deutliche Steigerung, in vier Fällen standen die Werte an der oberen Grenze der Norm. Freund und Marchand faßten ihre Ergebnisse dahin zusammen, daß die Piqûre nach Nebennierenexstirpation sich in der Blutzuckerkurve äußere und hohe Hyperglykaemie zur Folge haben könne. (Eine Glykosurie konnte nicht beobachtet werden.) Es gehe daraus mit Sicherheit hervor, daß der Stich nicht über die Nebennieren, sondern direkt an der Leber angreife.

Welchen Schwierigkeiten bei der Lösung des Adrenalinproblems

die Experimentatoren begegneten und welch' große Präzision zum Gelingen der Versuche erforderlich war, geht aus folgendem hervor. R. H. KAHN (43) unterzog die Versuchsergebnisse von Freund und Marchand einer kritischen Betrachtung. In jenen sei eine hohe Hyperglykaemie schon als Folge der Nebennierenexstirpation aufgetreten, was nicht nur durch die Laparatomie und die Narkose allein verursacht sein könne. Kahn glaubte vielmehr eine nicht zu vernachlässigende Ursache der Blutzuckererhöhung nach der Nebennierenentfernung in der Auspressung von Adrenalin durch die Manipulation an den Nebennieren zu sehen. Dies sei um so näherliegend, als bei der histologischen Betrachtung in den zentralen Markteilen der Nebenniere sich sehr weite und dünnwandige venöse Gefäße befinden, an deren Lumen die adrenalinführenden chromaffinen Zellen fast unmittelbar heranreichen und die leiseste Kontinuitätstrennung etwa durch mechanischen Druck ein Austreten von Adrenalin veranlassen könne. Kahn sah daher in der starken Blutzuckererhöhung nach der Exstirpation eine mechanisch ausgelöste Adrenalinhyperglykaemie, nach welcher durch die Piqûre eine Blutzuckerspiegelerhöhung, wenn auch nur geringgradig, schon noch möglich sei. In der Folge kommt er dann auf seine Untersuchungen über das Verhalten des Glykogens beim nebennierenlosen Kaninchen zu sprechen.

Es gelang ihm Tiere nach doppelseitiger, z w e i z e i t i g e r Nebennierenexstirpation überaus lange bei vollem Wohlbefinden und Gewichtszunahme am Leben zu erhalten.

Zunächst seien zwei aufschlußreiche Versuche mitgeteilt. Einem 1700 g schweren Kaninchen wurde die rechte Nebenniere exstirpiert, 5 Tage später die linke. Das Tier befand sich sehr wohl und fraß. 14 Tage später wurde an ihm, jetzt 2050 g schwer, der Zuckerstich ausgeführt. Der Harn blieb zuckerfrei; das Tier bekam auch in der Folge keine Glykosurie. Der Sektionsbefund ergab vollständige Exstirpation der linken Nebenniere; von der rechten Nebenniere war nur ein ganz geringer Rindenrest vorhanden.

2. Versuch. Auch bei diesem Kaninchen wurde im Abstand von 5 Tagen zuerst die rechte, dann die linke Nebenniere entfernt. Auch hier hatte das Tier keine Krankheitserscheinungen und fraß reichlich. Nach 16 Tagen wurde der Zuckerstich ausgeführt. Der Harn blieb zuckerfrei. Keine Spur von Nebennierenresten als Sektionsbefund.

Kahn hat aber auch nach viel längerer Lebensdauer nebennierenloser Kaninchen das Ausbleiben der Zuckerstichglykosurie beobachtet, so an zwei Kaninchen 5 Monate resp. fast ein Jahr nach vollständiger Nebennierenausrottung. Da die Tiere bei der Tötung in bestem Wohlbefinden waren, also wohl kein Glykogenmangel vorlag, glaubte er annehmen zu dürfen, daß die Piqûrewirkung auch für die übrige Lebenszeit ausbleibt.

In weiteren Untersuchungen prüfte er den Adrenalingehalt der Nebennieren vor und nach dem Zuckerstich. Es wurde dabei folgender Versuchsplan eingehalten. In der ersten Versuchsreihe wurde zunächst eine Nebenniere exstirpiert und der Zuckerstich ausgeführt, dann wurde die andere Nebenniere ausgerottet. Beide wurden dann auf ihren Adrenalingehalt untersucht. Im Mark des zweitexstirpierten Organes konnten hochgradige Veränderungen festgestellt werden; die Chromierbarkeit war sehr gering, der Adrenalingehalt also bedeutend gesunken. Bei der zweiten Versuchsreihe wurde je ein Splanchnicus durchschnitten und dann der Stich ausgeführt; die Nebennieren wurden gleichmäßig behandelt und dann verglichen. Das Resultat war, daß die Durchschneidung eines Splanchnicus die dazugehörige Nebenniere vor den Folgen des Zuckerstiches bewahrte. Diese Ergebnisse legte Kahn dahin aus, daß das Nebennierenmark durch den Stich auf dem Splanchnicuswege plötzlich in übermäßige Funktion versetzt wird, die in enormer Absonderung von Adrenalin besteht.

N. C. BORBERG (12) hat sich ebenfalls in seinen umfangreichen Arbeiten über das chromaffine Gewebe mit dem Verhalten des Nebennierenmarkes nach dem Zuckerstich befaßt.

5 Kaninchen wurden 3½ bis 24 Stunden nach ausgeführter Piqûre auf Chromierbarkeit des Nebennierenmarkes untersucht: nach 3½ Stunden fiel die Chromfärbung schwach aus, nach 24 Stunden war sie nicht mehr auszuführen; die Chromaffinität mehrerer Paraganglien war leicht geschwächt. Diesen letzteren Befund hatte er besonders in mehreren Fällen im Paraganglion aorticum abdominale feststellen können.

Dieser Forscher war daher auch der Ansicht, daß die Stichwirkung in einer ausgiebigen Adrenalinsekretion, ja sogar in einer totalen „Ermattung" des Nebennierenmarkes unter — allerdings ganz schwacher — Mitbeteiligung der Paraganglien bestehe. Andere Autoren suchten noch nach Zusammenhängen der Adrenalinsekretion mit der Hypophose.

So hat Bernhard ASCHNER (5) die Frage untersucht, ob das Adrenalin auch nach Hypophosenexstirpation seine glykosurische Wirkung besitzt.

Bei seinen Versuchen verwendete er normal ernährte Hunde, denen die Hypophyse teils in frühem Alter teils in erwachsenem Zustande exstirpiert wurde. Zur Kontrolle untersuchte der Forscher jeweils gleichaltrige normale Hunde von demselben Gewicht. Ferner wurden eine Reihe von früh- wie spätoperierten Tieren auf die Adrenalinwirkung im Hungerzustand untersucht. Aus den Versuchen resultierte, daß durch die Hypophysenexstirpation die Adrenalinglykosurie bei früh- und spätoperierten Hunden von normalem Ernährungszustand wesentlich herabgesetzt wurde. Dieser Zustand war nicht nur in den ersten Tagen nach der Operation, sondern auch noch Monate später nachzuweisen, ja, bei niedrigen Adrenalindosen (0,6—0,7 mg / kg Körpergewicht) und hochgradigen Stoffwechselstörungen war sie manchmal ganz ausgeblieben.

Da der Leberglykogengehalt bei hypophysipriven Tieren, wie aus 2 Versuchen hervorging, nicht vermindert war, glaubte Aschner annehmen zu dürfen, „die herabgesetzte Adrenalinglykosurie wäre wahrscheinlich in einer verminderten Ansprechbarkeit des sympathischen Nervensystems beim hypophysipriven Zustand zu suchen".

Aus den bisher angeführten Versuchsergebnissen, welche sich mit der Aufgabe des Adrenalins im Körper befassen, möchte man zu der Ansicht kommen, das Nebenniereninkret allein wäre der maßgebende Faktor im Regulationsmechanismus des Zuckerstoffwechsels. Demgegenüber haben ebenfalls namhafte Autoren an Hand umfassender und verlässiger Experimente gezeigt, daß diese Rolle des Nebennierenproduktes doch eingeschränkter ist.

STEWART und ROGOFF (70) haben darlegen können, daß ein Ausfall der Adrenalinproduktion in keiner Weise den Diabetes pankreasloser Tiere beeinflusse und deshalb die Auffassung, der Pankreasdiabetes sei eine Folge von vermehrter Adrenalinausschüttung, falsch sei. Sie entfernten bei einer Reihe von Hunden die rechte Nebenniere, die linke trennten sie von ihrer sympathischen Nervenverbindung und zerstörten noch das Mark mit einem Teil der Rinde, sodaß sie ein vollkommenes Aufhören der Adrenalinfunktion erhielten. Darauf ließen sie die Tiere sich eine Zeit lang erholen, worauf sie ihnen dann die Bauchspeicheldrüse exstirpierten. Die Folge war eine Hyperglykaemie und Glucosurie von üblichem Ausmaß mit Ausnahme eines Falles, bei dem kein Diabetes auch nach Beseitigung des linken Nebennierenrestes auftrat.

Schon Blum bemerkte (1902), daß die Adrenalinglykosurie am meisten der Glykosurie nach der Piqûre ähnelt. Spätere Untersucher fanden übereinstimmend, daß nach Nebennierenausrottung die Piqûre nicht mehr glykosurisch wirkt, so Kahn (1909) und andere. Es lag daher nahe zur Lösung dieses Problems in dem nach dem Zuckerstich entnommenen Blute nach einer vermehrten Adrenalinmenge zu fahnden. Nachdem Waterman und Smit (1908) Versuche in dieser Richtung mit der Ehrmannschen Froschirismethode anstellten, deren Resultate für eine vermehrte Adrenalinsekretion nach Zuckerstich sprachen, hat Kahn (1909) analoge Versuche, jedoch mit größeren Vorsichtsmaßnahmen und daher besserer Beweiskraft angestellt. Er konnte aber die Beobachtung der beiden letztgenannten Autoren in keinem Fall bestätigen.

Auch v. BRÜCKE hat sich in wohlgelungenen Versuchen mit diesem Problem beschäftigt (16). Da er die Ehrmann'sche Reaktion nicht für genügend empfindlich hielt um den Adrenalingehalt des normalen Serums nachzuweisen, stellte er zusammen mit I. Negrin die relativen Adrenalinmengen im Serum eines Tieres vor und nach der Piqûre mit einer empfindlicheren Methode fest.

Der Adrenalingehalt der Sera wurde dermaßen bestimmt, daß die auf ihren Adrenalingehalt zu prüfende Lösung in die Gefäßbahn der dauernd mit Ringerlösung durchspülten hinteren Extremität eines Frosches injiziert wurde. Die vasokonstriktorische Wirkung der zu prüfenden Lösung äußerte sich in einer vorübergehenden Abnahme der aus der Abdominalvene pro Minute abtropfenden Ringermenge, die an der Tropfenzahl gemessen wurde (Methode von LAEWEN, von TRENDELENBURG für quantitative Messung ausgearbeitet). Wenn auch nicht in allen Fällen übereinstimmende Resultate geliefert wurden, so war doch eine große Reihe gut verwertbar. Die Stichversuche wurden ausnahmslos an Kaninchen angestellt. Außer einem Fall trat bei den 20 Piqûren stets reichliche Zuckerausscheidung ein. Von 13 Kaninchen, deren Seren vor und nach der Piqûre auf eine vasokonstriktorische Wirkung untersucht wurde, konnten einwandfreie Kurven erhalten werden, aus denen hervorging, daß der Adrenalingehalt mindestens nicht wesentlich erhöht war. Es war für v. Brücke nicht wahrscheinlich, daß eine Hyperadrenalinaemie, welche eine so intensive Glykosurie herbeiführt wie die Bernard'sche Piqûre, mit der von Laewen angegebenen Methode nicht nachweisbar wäre, zumal da in drei von 11 Versuchen festgestellt wurde, daß vor dem Stich eine größere vasokonstriktorische Wirkung bestand als nachher.

Ebenso glaubten Paul TRENDELENBURG und Kurt FLEISCHHAUER (74) nachgewiesen zu haben, daß die glykosurieerzeugende Wirkung des Zuckerstiches wohl nicht durch eine Adrenalinausschüttung zustande kommt.

Sie suchten bei ihren Versuchen an Kaninchen diejenige Adrenalinmenge zu bestimmen, welche regelmäßig eine Glykusorie verursacht. Dabei fanden sie, daß diese Dosis dann stets mit einer recht beträchtlichen Blutdrucksteigerung einherging; wenn also das Auftreten von Zucker im Urin nach der Piqûre die Folge einer Adrenalinausschüttung aus den Nebennieren wäre, dann könnte der Stich nicht ohne deutliche Blutdrucksteigerung verlaufen. Die Erhöhung des Blutdrucks, die beim Zuckerstich des nicht narkotisierten Kaninchens regelmäßig beobachtet wurde, hielten diese Autoren nicht vom Adrenalin verursacht, da die Zeit bei Adrenalindosen, welche eine Drucksteigerung von der Höhe machten, wie sie bei Stichen registriert wurde, durchwegs größer war als bei diesen. Die Drucksteigerung konnten sie vielmehr als Folge einer Mitreizung des Krampf- und Vasomotorenzentrums erklären. Die störende Nebenwirkung der Piqûre ließ sich durch Urethannarkose der Tiere ausschalten. Hier wirkte der Stich glykosurisch ohne Blutdrucksteigerung.

Daraus wurde geschlossen, daß die Zuckerstichwirkung nicht eine Hormonwirkung des aus den Nebennieren entleerten Adrenalins ist. Wenn es überhaupt zu einer Adrenalinmehrsekretion käme, so wäre diese nach Ansicht der genannten Forscher zu gering, um Glykosurie hervorzurufen. Die ausschlaggebende Bedeutung bei der Zuckermobilisation in der Leber sei vielmehr der direkten nervösen Erregung der Leberzelle zuzuschreiben. Ob diese bei der Nebennierenexstirpation unterbrochen oder bloß gehemmt werde, darauf konnten sie noch keine Antwort geben.

10 Jahre später hat P. Trendelenburg (75) seine Arbeit darüber grundsätzlich geändert. Er konnte sich auf wohlgelungene mit besserer Methodik ausgeführte Versuche an Kaninchen stützen, bei denen er den Adrenalingehalt der Nebennieren nach dem Zuckerstich mittels pharmakologischer Auswertung bestimmte.

So hat er nach der Piqûre bei drei Kaninchen die Höhe der Adrenalinsekretion unmittelbar gemessen. Zu diesem Zweck wurde nach vorsichtiger Laparatomie jeweils aus der linken Nebenniere Blut gewonnen, das alsbald am Froschpräparat ausgewertet wurde. Bei zwei Versuchen konnte er eine erheblich größere Steigerung der Adrenalinsekretion nach dem Zuckerstich feststellen als bei früheren Versuchen, in denen Narkose und Fesselung allein ausgeführt wurde. Im dritten Experiment war die vermehrte Adrenalinausschüttung zwar geringer, doch immerhin so deutlich, daß Trendelenburg auf Grund dieser und anderer Ergebnisse zu der Anschauung kam, daß die durch den Zuckerstich ausgeworfene Adrenalinmenge hoch genug sei, um eine Glykusorie erzeugen zu können. Seine Vermutung, daß neben der Adrenalinwirkung auch noch Reize, die unmittelbar die Leberzellen erregen, an der Zuckermobilisation beteiligt sind, konnte er durch seine Arbeit allerdings nicht bestätigen.

Wie aus den angeführten Mitteilungen, von denen nur die bedeutenderen zitiert sind, ersichtlich ist, scheint über das Adrenalinproblem keine einwandfreie klare Lösung vorzuliegen. Doch ist wohl der jetzt herrschenden Meinung beizustimmen, daß das Nebennierenprodukt nicht nur Glykogen mobilisiert, sondern auch dessen Neubildung anregt. Somit würde also das Adrenalin zu einem der wichtigsten Hormone gehören, die die Aufbauvorgänge des KH-stoffwechsels maßgebend beeinflussen können.

B. Das Insulin.

Es ist leicht verständlich, wenn seit der Darstellung des Insulins durch BANTING und BEST die Adrenalinfrage etwas in den Hintergrund getreten ist. Die Aufgabe des Pankreas, des Insulin produzierenden Organes, zu klären, war jedoch schon über drei Jahrzehnte vor der Entdeckung der kanadischen Autoren Gegenstand lebhafter Erörterungen. So brachte das Jahr 1889 Aufklärung über die hervorragende Bedeutung der Bauchspeicheldrüse. J. v. MERING und O. MINKOWSKI (53) fanden an der Naunyn'schen Klinik in Straßburg als erste, daß bei Tierversuchen an Hunden Totalexstirpation des Pankreas einwandfrei Diabetes hervorruft. Die Tatsache, daß im gleichen Jahre der Pankreasdiabetes von N. de DOMENICI in Neapel unabhängig von den deutschen Forschern entdeckt wurde, liefert wieder einen Beitrag zu dem Phaenomen von der Duplizität der Ereignisse. Nachdem schon mehr als 200 Jahre

vorher der Einfluß des Pankreas auf den Organismus experimentell geklärt zu werden suchte und die Frage auch stets weiter verfolgt wurde, so mußten doch alle diese Versuche bis dahin an der Unzulänglichkeit der Ausführungen scheitern. Die früheren Experimentatoren suchten nämlich die vollständige Ausschaltung der Pankreasfunktion nicht durch Totalexstirpation — diese galt lange Zeit für unausführbar — zu erreichen, sondern durch Injektion von Fettmassen (Cl. Bernard) oder von Paraffin (SCHIFF) in die Ausführungsgänge oder durch Unterbindung dieser.

Mering und Minkowski haben nach vollkommener Pankreasentfernung ausnahmslos gefunden, „daß es sich nicht um eine vorübergehende Glykosurie, sondern um einen echten, dauernden Diabetes mellitus handelt, welcher in jeder Beziehung der schwersten Form dieser Krankheit beim Menschen entspricht".

Bei ihren Versuchen mußten sie zuerst die Frage klären, ob die gänzliche Pankreasexstirpation allein für das Zustandekommen des Diabetes verantwortlich zu machen sei oder ob dieser durch Nervenverletzungen hervorgerufen würde oder durch sonstige Nebenverletzungen. Dafür aber hatte sich bei den darauffolgenden Sektionen niemals ein Anhaltspunkt ergeben. Auch suchten sie die Frage zu beantworten, ob bei teilweiser Pankreasentfernung ebenfalls Diabetes auftrete. Dies ereignete sich in keinem der vier an Hunden ausgeführten Versuchen, mit auch eine Erklärung, warum die früheren Autoren keinen Diabetes bei ihren Versuchen eintreten sahen. Damit glaubten sie einwandfrei bewiesen zu haben, daß einzig und allein der vollkommene Ausfall der Pankreasfunktion für den danach auftretenden Diabetes verantwortlich zu machen sei.

Von 21 pankreatektomierten Hunden sahen sie bei 18 Tieren regelmäßig einen beträchtlichen Zuckergehalt im Harn. Bei 3 Tieren beobachteten sie keine Zuckererscheinung, da sie alle 24 Stunden nach der Operation starben und keinen Urin entleerten. Bei den anderen 18 Hunden trat meist am ersten Tag nach der Operation Hyperglykaemie (0,3 %) und Glykosurie auf. Bei einigen schon 4—6 Stunden hernach. Letztere erreichten nach 24 bis 48 Stunden ihren Höhepunkt mit 5—11 % Dextrose im Harn. Nach der Operation waren die Tiere abnorm gefräßig und es trat starkes Durstgefühl, erhebliche Polyurie, sowie Abmagerung und rascher Kräfteverfall auch bei reichlicher Nahrungszufuhr auf, Symptome also, die dem schweren menschlichen Diabetes zukommen. Der Zucker im Harn schwand auch nicht nach 7-tägigem Hungern, wenn er auch etwas geringer wurde. Im Harn fanden sich neben Dextrose reichlich Aceton, Acetessigsäure und Oxybuttersäure, was ja auch beim schweren menschlichen Diabetes auftritt.

Was den Glykogengehalt betrifft, konnten folgende Feststellungen gemacht werden. Bei einem am 6. Tage nach der Operation getöteten Versuchshund wurde ein minimaler Leberglykogengehalt angetroffen, während der der Muskeln noch recht beträchtlich war. Dieses Tier wurde mit Fleisch und Milch gefüttert. Ein anderes in der gleichen Weise gefüttertes Tier hatte am 27. Tage

in der Leber und in der Muskulatur unwägbare Spuren Glykogens. Die meisten Tiere starben in der ersten Woche, keines lebte länger als vier Wochen, wobei der Diabetes bis zum Tode anhielt.

v. Mering und Minkowski suchten sich nun das Zustandekommen dieses Pankreasdiabetes folgendermaßen zu erklären und wiesen dabei der Forschung ganz neue und gangbare Wege. Da auch bei längerem Hungern, also bei völlig leerem Darmkanal, Diabetes auftrat, sei die Ursache für sein Erscheinen durchaus nicht in einem Mangel an Pankreassaft im Darm zu suchen, sondern vielmehr in einer „Störung, die die Pankreasexstirpation für den intermediären Stoffwechsel im Innern des Organismus zur Folge haben muß". Diese Störung bestehe entweder in einer Retention abnormer (vielleicht ferment- oder giftartiger) Substanzen im Organismus oder im Ausfall einer vielleicht normalen Funktion des Pankreas, den Zuckerverbrauch im Organismus zu vermitteln. Erstere Annahme glaubten die beiden Forscher deshalb nicht machen zu dürfen, da die Unterbindung resp. die Exstirpation der Ausführungsgänge niemals zu einer Zuckerharnruhr führte. Deshalb lag ihnen jene Auffassung näher, der Diabetes nach Totalausrottung der Bauchspeicheldrüse sei allein auf ein Fehlen dieser Organfunktion, demnach auf eine „besondere bisher noch unbekannte Funktion des Pankreas" zurückzuführen.

Das Verdienst, die Folgen partieller Pankreasexstirpation zuerst erfolgreich untersucht zu haben, gebührt Wilhelm SANDMEYER (62). Er ging dabei von folgendem Gedankengang aus. Bei einzeitiger und auch mehrzeitiger Totalexstirpation (von Minkowski bevorzugt) traten häufig postoperative Komplikationen wie Eiterungen ein, welche die Stoffwechseluntersuchungen erschwerten. Deshalb versuchte er die Operation so zu gestalten, daß Diabetes erst nach vollkommener Ausheilung eintrat.

Zunächst führte er die Pankreasausrottung in zwei Versuchen bis auf etwa $^1/_9$ bezw. $^1/_5$ aus. Der dauernde Eintritt des Diabetes erfolgte vier resp. neun Monate nach der Operation. Der Tod trat zwei Monate resp. acht Monate nach dem Auftreten des dauernden Diabetes infolge der hochgradigen Diabeteskachexie ein. Bei dem ersten Hunde trat bald ein ganz leichter Diabetes auf, der drei Monate später an Schwere zunahm um einen weiteren Monat später in das intensive Stadium überzugehen und nach acht Monaten tödlich zu endigen. Der zweite Hund zeigte erst zwölf Monate nach der Operation eine wesentliche Zuckerausscheidung und dann nach 1½ Monaten stellte sich ein dauernder Diabetes ein. Beide Hunde entleerten auf der Höhe des Diabetes ca. 40 g Zucker bei ausgesprochener Fleischnahrung.

Mit diesen und anderen Versuchen hatte Sandmeyer damals schon die Rolle aufgezeigt, die der Pankreasfunktion durch fortschreitende Atrophie der Drüse bei der Entstehung des Diabetes zufällt, ohne

daß er jedoch in dieser Richtung besondere Schlüsse gezogen hätte. Außerdem konnte er im Diabetes trotz ausschließlicher Eiweißnahrung eine starke Zuckerausscheidung beobachten. Nach ihm hatten eine große Zahl von Autoren den experimentellen Nachweis erbracht, daß der Eiweißabbau beim Pankreasdiabetes im Hungerzustand enorm erhöht ist. Unter ihnen hatten FALTA, GROTE und STAEHELIN (27) die höchste Hungerstickstoffausscheidung nach Pankreasausschaltung an Hunden erzielt, nämlich 3—4½fache Erhöhung gegenüber dem Hungerzustand vor der Operation, auch wenn Fieber und Infektionen im Wundgebiet vollkommen fehlten. Ferner fiel den genannten Autoren auf, daß der Eiweißumsatz umso gesteigerter war, je ausgeprägter der Diabetes sich einstellte. Sie konnten feststellen, daß die N-ausscheidung desto höher war, je größer der Minkowski'sche Quotient D:N ausfiel, was sie zur berechtigten Annahme veranlaßte, der vollständige KH-mangel verursache die gesteigerte Eiweißeinschmelzung. Aus diesen und gleichlautenden Resultaten anderer Untersucher ist die Rolle der Eiweißkörper als hervorragende Quelle der endogenen Zuckerneubildung ersichtlich.

Sie beschäftigten sich des weiteren auch mit der Frage, welchen Einfluß die Pankreasexstirpation auf den Gesamtstoffwechsel habe. So fanden sie an zwei hungernden Hunden im Jaquet'schen Respirationsapparat, daß die Steigerungen des Gesamtumsatzes zwischen 33 und 85 % nach Pankreasentfernung schwankten; und zwar waren diese Steigerungen höher als man nach der Erhöhung des Eiweißumsatzes erwartet hätte, was sie besonders auf vermehrte Fettverbrennung zurückführten. Diese Umsatzsteigerung äußerte sich in einem sehr beträchtlichen Gewichtsverlust und damit verbunden in einer großen Muskelschwäche. Daraus ist klar zu ersehen, daß die Pankreasausschaltung eine Umsatzerhöhung des gesamten Stoffwechsels zur Folge hat.

Es seien nun zwei aufschlußreiche Versuche mitgeteilt, welche nähere Kenntnisse von der Funktion des Pankreas vermittelten und von dem Entdecker des Pankreasdiabetes, Minkowski (56), an seiner Klinik in Greifswald 1908 ausgeführt wurden. Der erste Versuch an zwei Hunden befaßte sich mit der Tatsache, daß die innere Funktion der Drüse von ihrer äußeren Sekretion unabhängig ist, und, was besonders wichtig ist, mit den histologischen Veränderungen bei Drüsenatrophie.

Bei beiden Hunden wurden Teile vom Processus uncinatus des Pankreas unter die Haut verlagert und nach einiger Zeit der in der Bauchhöhle zurückgebliebene Rest des Pankreas vollständig entfernt. Bei einem Hunde war das unter der Haut eingeheilte Drüsenstück etwa doppelt so groß als beim anderen. Der Ausführungsgang des verlagerten Pankreasstückes wurde durch die Bauchdecken nach außen geleitet, sodaß das äußere Sekret des Drüsenstückes ungestört abfließen konnte. Beim zweiten Hunde ging die Fistelbildung am Ausführungs-

gang nicht glatt von statten, sodaß es zur Sekretretention kam und das Drüsenstück vorübergehend anschwoll; später stellte sich jedoch Sekretabfluß ein und das Drüsenstück verkleinerte sich stark. Nach Entfernnung des in der Bauchhöhle zurückgebliebenen Drüsenrestes stellte sich bei dem zuerst erwähnten Hunde nach wenigen Tagen ein Diabetes ein, dessen Intensität anfangs mäßig und schwankend war, der aber sehr bald fast die gleiche Höhe erreichte, wie sonst nur nach Totalexstirpation. Der Quotient D : N stieg trotz Fleischfütterung beträchtlich an. Beim zweiten Hunde reichte das unter der Haut befindliche Drüsenstück vollkommen aus, um während der nächsten drei Monate den Diabetes ganz zu verhindern, dann erst stellte sich geringe Glykosurie ein und erst nach Entfernung des subkutanen Drüsenstückes trat der Diabetes ganz auf.

Beachtenswert waren nun die Resultate der anatomischen Untersuchung der nachträglich entfernten subkutanen Drüsenstücke. Die mikroskopische Untersuchung ließ beim diabetischen Hunde sehr gut erhaltenes Drüsenparenchym, beim nichtdiabetischen nur spärliche Drüsenläppchen mit stark gewuchertem interstitiellem Bindegewebe erkennen. Recht bemerkenswert schien Minkowski das Verhalten der Langerhans'schen Inseln in beiden Drüsenstücken: beim diabetischen Tier ganz vereinzelt geschrumpfte und veränderte Inselzellen, beim nichtdiabetischen aber in jedem Gesichtsfeld gut erhaltene Langerhans'sche Zellgruppen.

Der zweite Versuch sollte Aufschluß darüber geben, ob beim Pankreasdiabetes noch Zucker auf normalem Wege verbraucht werden kann. Die von Dr. Seo in Minkowskis Laboratorium angestellten Versuche an einer großen Anzahl von Hunden mit partieller und totaler Exstirpation der Bauchspeicheldrüse hatten folgende Ergebnisse. Bei den nach partieller Pankreasausrottung diabetisch gewordenen Tieren, wurde stets durch Muskelarbeit ein Sinken der Zuckerausscheidung hervorgerufen. Bei leichter Form des Diabetes konnte bei der Arbeitsperiode sogar gänzliches Aufhören der Zuckerausscheidung beobachtet werden.

Ganz andere Verhältnisse wurden jedoch bei den Tieren beobachtet, denen das Pankreas völlig entfernt wurde. Hier konnten in der 24-stündigen Harnmenge beträchtliche Unterschiede zwischen den Ruhe- und Arbeitstagen in der Zuckerausfuhr wahrgenommen werden, und zwar in dem Sinne, daß in der Arbeitsperiode ein Ansteigen des Quotienten D:N beobachtet wurde. Minkowski deutete diese Ergebnisse dahin, daß eine Steigerung des Zuckerverbrauchs bei der Muskelarbeit nur dann zustande kommen könne, wenn noch funktionierende Reste von Pankreasgewebe vorhanden sind, daß aber bei vollständigem Ausfall des Pankreas eine Verwendung von Zucker auch zur Deckung eines erhöhten Energiebedarfs nicht möglich sei, ja daß vielmehr durch den erhöhten Zuckerbedarf die darniederliegende zuckerbildende Funktion wieder angeregt werde und der Diabetes an Heftigkeit noch zunehme.

E. HAMBURGER (36) und J. KNOWLTON und E. H. STARLING (45) haben direkte Messungen des Zuckerverbrauchs im Diabetes vorgenommen und gefunden, daß das isolierte normale Herz einen bedeutenden Zuckerverbrauch aufweist, während dieser beim pankreasdiabetischen Herzen vollkommen fehlt. Erwähnenswert ist noch, daß es den beiden angelsächsischen Untersuchern gelang, diesen Zuckerverbrauch des Herzens wieder herzustellen, wenn sie das Herz mit dem Blut eines normalen Tieres oder mit Blut, zu dem sauerer gekochter Pankreasextrakt hinzugefügt war, durchströmten. Da aber der Gedanke nahelag, daß diese Verhältnisse vielleicht nur am isolierten diabetischen Organ vorlägen, haben F. VERZAR und A. v. FEJER (76) untersucht, ob auch am ganzen pankreasdiabetischen Tier noch Zucker verbrannt wird.

Aus der Methodik ihrer Experimente sei folgendes erwähnt. Um den Grad der Zuckerverbrennung festzustellen, suchten sie den respiratorischen Quotienten zu ermitteln, ein Kriterium, das unter Einhaltung besonderer Kautelen recht zuverlässige Resultate gebe. Die Versuchstiere, ausschließlich Hunde, wurden durch Curare immobilisiert, um durch Bewegungen eine Änderung der Respiration zu verhindern. Der Zucker, 10 %ige vorgewärmte Dextroselösung, wurde ihnen i. v. beigebracht. Sie erhielten während 40 Minuten pro Gramm und Minute die gleiche Zuckermenge. Vorher wurde des öfteren die normale Atmungsgröße bestimmt. Das Pankreas wurde in Morphium-Äthernarkose nach der Methode von Hédon (40) in einer Sitzung ausgerottet. Verzar hatte schon in früheren Arbeiten zeigen können, daß 2½—3 Stunden nach injizierter Dextroselösung bei totalpankreasexstirpierten Tieren der R. Q. sofort deutlich anstieg.

Ähnliche Versuche an drei Hunden, deren Pankreasausrottung 2 bezw. 4 und 4 Tage vorher stattfand, ergaben in allen drei Versuchen nach Zuckerinjektion ein Ansteigen des R. Q., das nicht wesentlich geringer war als in den zuerst angeführten Versuchen. Unsere Forscher führten weitere Experimente an 12 Hunden aus, deren Bauchspeicheldrüse 5—19 Tage vorher total exstirpiert waren. Aus den Resultaten war mit großer Klarheit zu ersehen, daß längere Zeit (5 Tage) nach Pankreasausrottung die Zuckerverbrennung vollkommen schwand. Es lag daher die Annahme nahe, daß auf der Höhe des Pankreasdiabetes der Körper, die Fähigkeit zugeführten Zucker zu verbrennen, vollkommen verloren habe. Den Einwand, daß durch Curare die Zuckerverbrennung behindert gewesen sei, konnten Verzar und Fejer dadurch entkräften, daß bei ebenfalls so curarisierten normalen Tieren die Zuckeroxydation völlig erhalten war. Die Tatsache einer Zuckerverbrennung bis zum 4. Tage suchten sie in dem Zurückbleiben von Pankreashormonresten zu erklären.

Ferner machten die Autoren noch Mitteilung darüber, daß im diabetischen Muskel bei der Arbeit auch Milchsäure gebildet wird. Sie kamen daher zu der Auffassung, die Milchsäure käme entweder

nicht allein aus Dextrose oder bei diabetischen Tieren fände der Zuckerabbau nur bis zur Milchsäure statt.

Nach Ansicht der beiden Untersucher müßte sich demnach beim Diabetes eine Milchsäureanreicherung des Muskels feststellen lassen. Zur Überprüfung dieses Problems stellte J. FORSCHBACH (28) zwei Milchsäurebestimmungen an frischen Muskeln pankreasloser Hunde an. Er fand bei einem Hund 8 Tage nach Pankreasexstirpation den Wert 0,5094 %, was nach Erfahrungen anderer Schriftsteller im Bereich der Norm liegt, und bei einem anderen Hunde 20 Tage nach Pankreasausrottung eine erhebliche Verminderung des Milchsäuregehaltes. Damit konnte Forschbach eine bereits 1893 veröffentlichte Beobachtung Minkowskis bestätigen, dem es 6 bezw. 8 Tage nach Entfernung des Pankreas nicht gelang, selbst an 100 bezw. 200 g frischer Muskulatur Milchsäure sicher nachzuweisen. Nachdem diese Befunde auch noch von anderer Seite erhoben werden konnten, glaubte Forschbach eine Milchsäureverminderung im diabetischen Muskel als Tatsache annehmen zu müssen und bestritt demnach auch einen Stillstand des KH-abbaues auf der Milchsäurestufe und somit eine Unfähigkeit des diabetischen Muskels KH überhaupt abzubauen.

Über die Frage, ob das Pankreashormon auch im Blute anwesend sei, konnte derselbe Autor (29) bereits im Iahre 1909 Versuche an Parabiosetieren veröffentlichen, von denen dem einen eine Zeitlang nach der Vereinigung die Bauchspeicheldrüse exstirpiert wurde. Eine Beeinflussung des Diabetes eines Hundes durch die Parabiose mit einem anderen normalen könnte also nur auf dem Blutwege vor sich gehen.

Er benützte dafür die von SAUERBRUCH und HEYDE (65) angegebene Versuchsordnung. Diese bestand nach seitlicher Durchschneidung der Bauchwand und nach Peritonealnaht in einer Kommunikation beider Bauchhöhlen. Eine Überprüfung letzterer wurde derart vorgenommen, daß dem einen Tier eine 10 %ige Jodlösung injiziert wurde; nach einiger Zeit (ca. 1 Stunde) wurde der Harn des anderen Tieres auf Jod untersucht. Nach Vereinigung mittels der „peritonealen Methode" und vollständiger Ausheilung wurden die Exstirpationen (sämtliche von Minkowski ausgeführt) angeschlossen. Bei seinen Versuchen wurden ausschließlich Hunde, jüngere und ältere, verwendet.

4 Versuche an jüngeren Tieren hatten das Ergebnis, daß der Pankreasdiabetes eines Partners durch die Parabiose mit einem normalen zeitweilig aufgehoben, wenigstens aber stark in der Wirkung beeinträchtigt wurde; dabei verhielten sich die Tiere annähernd wie gesunde, die Wunden heilten glatt, auch war keine Kachexie vorhanden. Forschbach sah sich daher veranlaßt, die Abschwächung des Diabetes auf den Einfluß der Parabiose mit dem gesunden Tier zurückzuführen.

Verschiedene Möglichkeiten jedoch, die vielleicht die Ursache der Glykosurieverminderung hätten sein können, suchte er experimentell auszuschalten:

1. bestand die Möglichkeit, daß die Blutzuckeranhäufung beim pankreasexstirpierten Tier weiterbestand und der überflüssige Zucker auf dem Blutweg vom Pankreastier verbrannt wurde; 2. könnten nervöse Impulse beim pankreaslosen Tier die Glykosurie reduzieren. Ersteren Einwand suchte er dadurch zu widerlegen, daß er einem der Parabiosetiere Milchzucker, also eine Substanz, die beinahe quantitativ wieder ausgeschieden wird, vor der Pankreasexstirpation subkutan injizierte. Als Resultat ergab sich, daß das injizierte Tier den Milchzucker zu 95 % wieder ausschied, während beim anderen überhaupt kein Zucker ausgeschieden wurde, indessen schon geringere Dosen Jod auf das andere Tier übergingen. In allen Fällen konnte angenommen werden, daß, wenn überhaupt Milchzucker von einem Tier aufs andere überging, dies nur in ganz geringen Mengen geschehe. Forschbach folgerte daraus, daß ersteres Moment zum mindesten nicht die alleinige Ursache der Glykosurieabnahme sein könne.

Auch die zweite Möglichkeit glaubte er ausschließen zu müssen, da er bei seinen Versuchen mit Sicherheit annehmen konnte, daß die beiden Tiere nur durch Blut und Lymphgefäße im Austausch standen. Daher kam er zu dem Schluß, das „antidiabetische Prinzip sei nur auf dem Blut- oder Lymphweg in den kranken Organismus hineingelangt", zumal da er bei einem Versuch fand, daß nach Trennung der Parabiosetiere dasjenige mit Pankreas am Leben blieb, während das pankreoslose Tier in 22 Stunden, obwohl hungernd, beinahe zweimal soviel Zucker ausschied als vor der Exstirpation in 3½ Tagen zusammen.

E. J. LESSER (48) hat zeigen können, daß bei herausgeschnittenen Froschorganen durch Anoxybiose und durch Adrenalinzufuhr die diastatische Wirksamkeit in Leber und Muskel erhöht wird. In ausgedehnten Versuchen mit exakter Beweisführung bemühte er sich in der Folge über die diastatische Wirksamkeit der Leber und die Beeinflußbarkeit der glykolytischen Fähigkeit des Muskels durch Pankreasexstirpation beim Frosch Aufschluß zu erhalten.

Bei der Bestimmung der diastatischen Wirksamkeit der pankreasdiabetischen Leber wurde diese Größe bei Lebern von 54 pankreasdiabetischen Tieren mit Lebern von 54 normalen Tieren verglichen. Die miteinander verglichenen Tiere waren stets gleicher Art, gleichen Geschlechts, von fast gleichem Gewicht und gleicher Gefangenschaftsdauer. Die Versuche wurden über mehrere Monate hin und zu verschiedener Jahreszeit angestellt. Lesser erhielt als Mittelwert der diastatischen Wirksamkeit von 54 Lebern, die von normalen Tieren stammten, die Zahl 0,41 und von ebenso vielen Lebern pankreasdiabetischer Tiere die Zahl 1,21. Es war also durch vorherige Pankreasausrottung die diastatische Wirksamkeit der herausgeschnittenen Lebern um 300 % gesteigert, obwohl bei letzteren infolge der Pankreasexstirpation der durchschnittliche Glykogengehalt nur 77 % der normalen Lebern betrug.

Nun konnte an der herausgeschnittenen Leber nicht nur eine vermehrte Hydrolyse des Glykogens, sondern auch eine vermehrte Bildung von reduzierender Substanz nachgewiesen werden. Zu diesem Zweck hat Lesser aus 13 Lebern die an die Durchströmungsflüssigkeit (Ringerlösung) abgegebene Zuckermenge bestimmt. Für die pankreasdiabetischen Lebern konnte in den ersten zwei Stunden eine Zunahme der Zuckerbildung um 61 % festgestellt werden, in 4 Stunden eine Vermehrung um 47 %.

Eine Vermehrung der diastatischen Wirksamkeit und der Zuckerbildung beim diabetischen Tier konnte demnach auch am herausgeschnittenen Organ gefunden werden, ein Beweis dafür, daß durch Pankreasausschaltung in der Leberzelle selbst eine Veränderung eintritt, welche vermehrte Hydrolose des Glykogens hervorruft, zumal da von seiten des Zentralnervensystems jegliche Einflüsse ausgeschlossen waren. Ferner wies Lesser am herausgeschnittenen Froschmuskel nach, daß dieser beim normalen und pankreasdiabetischen Tier genau in der gleichen Weise KH zum Verschwinden bringt, daß also „Glykolyse" eintritt, worunter er lediglich die Abnahme der Gesamtmenge von KH im Muskel verstand. In 11 von 13 Versuchen an normalen Tieren trat eine erhebliche Glykolyse ein. Die Gesamt-KH nahmen etwa um 30 % ab. Die verschwundene Traubenzuckermenge betrug aus allen 13 Versuchen 0,206 g auf 100 g Froschmuskulatur. Von 17 Versuchen an pankreasdiabetischen Fröschen verliefen 3 negativ. Im Mittel aus allen 17 Versuchen ergab sich eine Abnahme um 0,254 g Dextrose auf 100 g Froschschenkel. Das waren 30,3 % der zu Beginn des Versuches vorhandenen Menge. Ein Vergleich mit normaler Muskulatur ergab, daß die Gesamt-KH-menge des Muskels und der absolute Verlust durch Glykolyse beim diabetischen Tier größer waren als bei den Normalversuchen; die prozentige Abnahme war aber in beiden Fällen die gleiche. Damit war erwiesen, daß beim Pankreasdiabetes in der quergestreiften Muskulatur keine Störung im „Verbrauch" des Zuckers eintritt.

Den Einwand Forschbachs und Schäffers, daß Versuche am isolierten Organ nicht für Vorgänge im Organismus beweiskräftig wären, widerlegte Lesser auf folgende Weise: Drei pankreasdiabetische Frösche wurden zwei, fünf und sieben Tage nach erfolgter Pankreasexstirpation mit dem Bauche nach unten auf einem Froschbrett befestigt. Dann wurde nach Freilegung der Plexus ischiadicus bis zur Ermüdung elektrisch gereizt. Nach Tötung des Tieres wurde sofort im gereizten und nichtgereizten Schenkel die Bestimmung der Gesamt-KH vorgenommen. Diese war eindeutig in allen drei Versuchen herabgesetzt, womit dieser Forscher den Nachweis der Fähigkeit zur Glykolyse auch im lebenden pankreasdiabetischen Tier erbracht hatte. Dieser Befund stimmte mit den Arbeiten mehrerer amerikanischer Autoren wie STARLING, MACLEOD und anderer überein.

Lesser untersuchte des weiteren kritisch die Tatsache, daß, wie Minkowski fand, Nahrungszucker bei der Zuckerharnruhr fast quantitativ im Harn ausgeschieden wird. Dasselbe konnte VERZAR und FEJER für die späteren Tage des Diabetes beim Hunde nachweisen, wie oben bereits mitgeteilt. Lesser kommt dabei auf Arbeiten von JOHANNSEN (42) zu sprechen, der Versuche über Zuckerzufuhr

am Menschen mit vorsätzlicher Muskelruhe anstellte. Johannsen fand, daß beim Menschen nach Traubenzuckerzufuhr eine Steigerung der Kohlensäureabgabe proportional der Zuckerzufuhr eintritt, daß aber diese Steigerung geringer wird oder sogar schwindet, wenn der Glykogenbestand durch Hunger oder Muskelarbeit vorher stark reduziert wurde. Lesser nahm daher an, bei glykogenarmer Hungerleber des Menschen ebenso wie bei glykogenfreier Leber des pankreasdiabetischen Hundes fände eine Verdrängung des Fettes durch Nahrungszucker aus der Zersetzung nicht mehr statt oder besser gesagt, der Nahrungszucker könne das Fett im Pankreasdiabetes nicht mehr isodynam vertreten. Eine eigentliche Oxydationsstörung der KH aber gebe es im Diabetes nicht. Alle Erscheinungen des Diabetes würden sich auf die Vermehrung der Hydrolysengeschwindigkeit des Glykogens in der Leber zurückführen lassen. Diese suchte Lesser durch die Hypothese zu veranschaulichen, daß in der Leberzelle ein Mechanismus vorhanden sei, der die räumliche Trennung von Glykogen und Diastase bewirke, und dieselbe durch die Exstirpation der Bauchspeicheldrüse eine Änderung erfahre, woraus sich die Erscheinungen des Diabetes erklären ließen.

Die gleiche Ansicht wie Forschbach und Lesser bezüglich der KH-verbrennung im Pankreasdiabetes, einem Problem, das nicht nur für die pathologische Physiologie von Interesse ist, sondern auch für die physiologischen Vorgäng beim normalen Menschen wichtige Schlüsse zuläßt, hat bereits W. KAUSCH (44) im Jahre 1897 vertreten. Er wollte darüber Aufschluß erhalten, wie sich der Blutzucker bei vorher pankreatektomierten Vögeln nach darauffolgender Entfernung der Leber verhält. Da die Blutzuckererhöhung bei Enten 12—24 Stunden nach der Pankreasausrottung eintrat, wurde die Leberexstirpation bereits 24 Stunden nach dem ersten Eingriff vorgenommen. Die Versuche, welche er an 13 Enten auf diese Art vornahm, hatten folgendes Ergebnis: der durch die Pankreatektomie stark erhöhte Blutzucker sank nach der Entleberung zunächst rapid, später langsamer. Etwa 8 Stunden nachher wies das Blut der Tiere keinen Zuckergehalt mehr oder höchstens noch Spuren davon auf. Kausch folgerte hieraus, daß der pankreaslose diabetische Vogel den Zucker völlig zu verbrauchen in der Lage wäre.

Im November 1920 las BANTING (7) einen Artikel über die Beziehungen der Langerhans'schen Inseln zum Diabetes. Darin stand eine Übersicht über die degenerativen Veränderungen des Pankreas nach Unterbindung der Ausführungsgänge: die Acini gingen dabei zugrunde, nicht aber die Langerhans'schen Inseln. Für Banting ergab sich folgender Gedankengang: von besonderem Vorteil bei der Gewinnung eines aktiven Inselextraktes müßte es sein, einen solchen von einer Drüse zu erhalten, der zuvor die Ausführungsgänge unter-

bunden sind. Seine Meinung wurde besonders durch die Vorstellung bestärkt, das Trypsinogen oder dessen Abkömmlinge ständen der internen Sekretion antagonistisch gegenüber.

Ungefähr so, fast wörtlich wiedergegeben, beginnt Bantings Einleitung zu der ersten Mitteilung seiner epochemachenden medizinischen Entdeckung, die 1922 an der Universität Toronto veröffentlicht wurde. Der Ideengang Bantings, dessen Forschungsarbeiten erfolgreich von dem Studenten C. H. BEST mit Genehmigung Professor MACLEODs unterstützt wurden, war nicht neu. Jahre vorher hat schon Scott und Zülzer sich ähnlich geäußert, ohne daß sie jedoch zu verwertbaren Resultaten gekommen wären. Banting und Best gebührt der Ruhm, die Sache bis zum Ende durchgeführt zu haben. Eine ähnlich wertvolle wissenschaftliche Tat wurde mehr als 30 Jahre zuvor von Mering und Minkowski durch die Entdeckung des Pankreasdiabetes vollbracht, welche Ausgangspunkt für alle späteren Forschungen auf diesem Gebiete war. Um die Wirksamkeit des Insulins quantitativ zu verfolgen benutzte Banting die Mikro-Blutzuckerbestimmungsmethode durchwegs bei allen Versuchen. Ein besonderes Moment für den Erfolg sah er in der wirksamen Ausschaltung des Trypsins, dem er, wie schon oben erwähnt, eine antagonistische Wirkung zuschrieb. Deshalb benutzte er zur Erlangung eines wirksamen Extraktes Pankreas mit verödeten Acini oder Extrakte aus Pankreas mit unentwickelten Acini von jungen Foeten. Größere Mengen Insulin aber konnte erst COLLIPS, ebenfalls aus der Torontoer Schule, erzeugen, indem er durch Benutzung von Alkohol und Säuren die Extraktion bei niedriger Temperatur vornahm und so die Wirkung des Trypsins weitgehend ausschloß. Von Interesse ist es, daß bereits schon 1909 der Name Insulin von de MEYER für einen Stoff aus den Langerhans'schen Inseln gebraucht wurde, ebenso von SCHAEFER 1916 im gleichen Sinne.

Im Mai 1922 konnten Banting und Best die erste Beschreibung der typischen Vergiftungssymptome durch Insulin der kanadischen Royal Society vorlegen. Nach Einspritzung einer gewissen Menge Insulin bei normalen Kaninchen fanden sie einen erniedrigten Blutzuckergehalt innerhalb der ersten 1—3 Stunden. Dieser ging in den meisten Fällen beträchtlich, in einem Falle nach der Einspritzung sogar bis auf den 10. Teil des Normalwertes zurück. Außerdem traten noch eine Reihe von charakteristischen Nebenerscheinungen auf. Die Tiere wurden einige Zeit nach Insulininjektion unruhig und leicht dyspnoisch. Eine halbe bis eine Stunde zeigten sie Apathie und Cyanose. Die Temperatur sank. Dann traten Zuckungen der Körpermuskulatur auf, welche in einen schweren erst tonischen, dann klonischen Krampf übergingen. Der kurz vor den Krämpfen untersuchte Blutzucker wies in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle einen Wert auf, der die Hälfte der Norm ziemlich unterschritten

hatte. Bei nicht zu großer Insulindosis trat nur ein Krampfanfall auf und das Tier erholte sich wieder vollständig. Meist aber stellte sich nach 20—30 Minuten ein neuer Krampf ein, der sich periodisch wiederholte, bis die Tiere erschöpft durch Atemlähmung starben. Besonders auffällig war, daß eine „absolut" tödliche Gabe überhaupt nicht bestand, da bei rechtzeitiger Glucoseinjektion das Befinden sich rasch besserte. Diese Erscheinungen faßten Banting und Best unter dem Begriff „hypoglykaemischer Symptomenkomplex" zusammen.

Was ist Insulin? Die handelsüblichen Präparate sind hauptsächlich von Fett- und Eiweißsubstanzen gereinigte alkoholische Extrakte aus der gesamten Bauchspeicheldrüse. Über die Reinsubstanz des Insulin, das bis vor kurzem noch sehr unrein war, ist bis jetzt etwa folgendes bekannt: Es ist in Wasser kaum löslich, in säure- oder alkalihaltigem Wasser dagegen leicht löslich, ebenso in säure- oder alkaliverdünntem Alkohol, von stärkerem Alkohol wird es jedoch gefällt, ferner noch von typischen Alkaloidfällungsmitteln wie Pikrinsäure, Trichloressigsäure etc. Insulin gibt Eiweißreaktion und enthält leicht abspaltbaren Schwefel. Sein optimaler Flockungsbereich liegt bei pH = 5, sein Schmelzpunkt bei 233 Grad C, es fällt am isoelektrischen Punkt aus. Nach dem kolloidalen Charakter ist es schwer dialysabel und wird durch ultraviolette Strahlen zerstört (68).

Die blutzuckererhöhenden Substanzen „Glukagon", Antiinsulin, die anfangs festgestellt wurden, waren nur Verunreinigungen, welche mit dem Hormon Insulin nichts zu tun hatten.

Die Annahme, daß Insulin Produkt der Langerhans'schen Inseln sei, ist erst besser fundiert worden, seit Macleod, Simpson und andere von Fischen aus isolierten Langerhans'schen Inseln das Hormon darstellten. Da in anderen tierischen Organen auch Insulin gefunden wurde, wäre vielleicht die Annahme am Platze, das Pankreas sei nicht Produzent, sondern nur Speicherort des Hormons. Daß dies tatsächlich nicht der Fall ist, konnten Ashby, Nothmann, Macleod und andere in großangelegten Versuchen zeigen.

STAUB (68) zog aus eigenen Beobachtungen und aus denen Traugotts die Schlußfolgerung, die Insulinabgabe des Pankreas und der Insulinspiegel des Blutes und der Gewebe stellten eine variable Größe dar. Bei KH-zufuhr steigen sie an, im Hunger und bei KH-mangel sind sie sehr gering, also die Insulinproduktion und -abgabe paßt sich den jeweiligen Bedürfnissen an.

Staub meinte schließlich noch den Beweis erbracht zu haben, daß KH-zufuhr zu einer „Hyperinsulinosis" führt. Transfundierte er nämlich einem Zuckerkranken 400—500 ccm Blut von einem Spender, welcher ungefähr 5 Stunden vorher stark KH-haltige Nahrung zu sich genommen hatte, so sank der Blutzuckergehalt des Diabetikers ähnlich als ob diesem Insulin i. v. verabreicht worden wäre. Wurde aber Blut von einem Spender transfundiert, der vorher 24

Stunden hungerte, dann wurde der Zuckerspiegel nicht einwandfrei herabgesetzt. Zu letzterem Ergebnis wäre zu bemerken, daß hier wohl durch die Karenz der Insulinspiegel ziemlich unter der Norm lag, was wahrscheinlich ein negatives Resultat zeitigte.

Staub neigt auch insofern der Ansicht Pollaks zu, der Blutzuckerspiegel selbst sei der adaequate Reiz für die Blutzuckerregulation, als er den Standpunkt vertritt, daß zugeführte KH den adaequaten Reiz zur Erhöhung der Insulinproduktion oder -abgabe bilden. MACLEOD und seine Mitarbeiter (51) fanden nämlich, daß die größtmögliche Insulinwirkung dann eintritt, wenn 1¼ bis 1½ Stunden vor intravenöser Insulininjektion ebenfalls intravenös Dextrose eingespritzt wurde. Macleod selbst gab für diesen Befund keine hinreichende Erklärung; Staub aber kam zu der Überlegung, daß durch die vorherige Glucoseinjektion das körpereigene Insulin aktiviert werde und das nachher noch zugeführte (exogene) Insulin zusammen einen maximalen Effekt auf die Hyperglykaemie hervorrief.

Dieselbe Erklärung trifft wohl auch auf die Ergebnisse KOREFs und RIGLERs zu, welche fanden, daß am Kaninchen bei gleichzeitiger i. v. Injektion von Zucker und Insulin der Blutzucker nach kurzem Anstieg tiefer sank als mit gleicher Insulindosis allein (46). Zu denselben Resultaten gelangten ABDERHALDEN und WERTHEIMER (1). Ratten, die mit Fett und Eiweiß ernährt wurden, zeigten bei einer bestimmten Insulindosis keine hypoglykaemischen Symptome; letztere traten aber auf, sobald die Tiere vorwiegend mit KH gefüttert wurden. Offenbar war also auch hier durch die KH-fütterungen die endogene Insulinproduktion angeregt worden, sodaß dann bei folgender exogener Insulinzufuhr die Insulinwirkung sich summierte und die hypoglykaemischen Krämpfe auslöste. Auch DEPISCH und HASENOEHRL (22) bestätigten durch Versuche an gesunden Personen die Wahrscheinlichkeit, daß Erhöhung des Blutzuckers vermehrte Ausschüttung des Pankreashormons hervorruft. Sie fanden, daß kleine Insulindosen bei gleichzeitiger Zufuhr von größeren Mengen Dextroselösungen eine stärkere Hypoglykaemie hervorrufen konnte, als wenn nur Insulin und ein der Dextroselösung entsprechendes Quantum Wasser zugeführt wurde.

Man kann daher wohl der Ansicht sein, daß vieles für die Auffassung Pollaks spricht, nach welcher die Höhe des Blutzuckerspiegels selbst die intermediären Umsetzungen im KH-stoffwechsel und auch die Insulinabgabe in den Langerhans'schen Zellen reguliere. Neben der humoralen spielt die nervöse Regulation sicher eine große Rolle.

So weisen z. B. Befunde von BRITTON (17) darauf hin, daß die Insulinsekretion oder -abgabe im Pankreas durch den Vagus reguliert werden kann. Er sah nämlich bei Versuchen an Katzen, daß nach elektrischer Reizung des rechten Vagus ein Blutzuckerabfall wie

nach Insulin auftrat; dieselbe Wirkung wurde erreicht, wenn vorher die Lebernerven durchschnitten waren. Wurden aber sämtliche Gefäße und Nerven unterbrochen, so sah er keine Blutzuckersenkung.

Die absolute Größe der Insulinproduktion ist nicht genau bekannt. Sie ist wohl je nach Nahrungsbeschaffenheit variabel. Macleod (51) c. s. glaubten annähernd richtige Werte über den absoluten Insulinbedarf gefunden zu haben. Sie gingen dabei von der Überlegung aus, daß die Insulinmengen, die nötig waren pankreatektomierte Tiere längere Zeit am Leben zu erhalten, einigermaßen dem physiologischen Insulinbedarf entspräche. Nach ihren Versuchen benötigte ein pankreasdiabetischer Hund von 7,25 kg Körpergewicht täglich 32 klin. Insulineinheiten und nahm noch an Körpergewicht zu. Ginge der Insulinbedarf annähernd dem Körpergewicht proportional, so würden etwa 300 E. Insulin für einen 70 kg schweren Menschen erforderlich sein. Demnach bräuchte ein total pankreasdiabetischer Mensch täglich an 300 E. Insulin.

Über die Wirkungsweise von Insulingaben bei Tieren hat E. J. LESSER (49) an Hand präziser Experimenalergebnisse als einer der ersten berichtet. Er stellte eine Reihe von Gasstoffwechselversuchen an der hungernden Maus nach intraperitonealer Dextroseinjektion bei Gegenwart und Abwesenheit von Insulin an.

Zunächst teilte er 3 Versuchsgruppen ein: die erste Gruppe bestand aus 5 Versuchstieren, denen 0,93 ccm einer 5 %igen Dextroselösung injiziert wurde, die zweite aus Tieren, die dieselbe Zuckermenge + 3,7 bis 9,3 klinische Torontoeinheiten Insulin erhielten, die dritte Gruppe umfaßte 6 Tiere, die zu der gleichen Zuckerlösung diesmal eine stärkere Insulindosis bekamen, nämlich 4,6 bis 74,4 klinische Einheiten Insulin.

Das Resultat war: nach Insulin trat bei Mäusen eine Abnahme der Oxydationsgeschwindigkeit nur bei großen Insulindosen auf. Geringere Insulingaben, die die gleiche Änderung der Oxydationsgeschwindigkeit hervorriefen wie bei Zuckerinjektion allein, konnten mit Dextrosegaben kombiniert sehr wohl den R. Q. steigern. Eine Steigerung der Traubenzuckerverbrennung durch Insulin war damit erwiesen. Die Zuckerverbrennung bei großen Insulindosen ging langsamer vor sich als bei kleineren, während der R. Q. gleichblieb; die ersteren Dosen hatten wohl nicht nur einen hemmenden Einfluß auf die Oxydationsgeschwindigkeit, sondern auch auf die Hydrolysengeschwindigkeit des Glykogens, wie v. ISSEKUTZ ebenfalls in Froschversuchen gefunden hatte.

1925 veröffentlichten E. BISSINGER und E. J. LESSER (9) Versuche, welche sie zur Klärung der Frage des KH-stoffwechsels nach Injektion von Zuckerlösung und Insulin machten. Bei ihren Experimenten verwendeten sie weiße Mäuse, je 2 Versuchs- und je 2 Kontrolltiere, welche Bissinger auf die Differenz zwischen Trau-

benzucker und Glykogengehalt untersuchte und Lesser auf die gesamten hydrolysierbaren KH, welch' letztere mittels der Methode der totalen Hydrolyse der Tierkörper, angegeben von O. Loewi (50), bestimmt wurden.

Der Gesamt-KH-gehalt bei normalen Tieren wurde von Lesser mit 196 mg pro 100 g Maus gefunden, während der Gesamt-KH-gehalt, von Bissinger aus der Summe von Traubenzucker und Glykogen bestimmt, nur 171 mg betrug. Die Totalhydrolyse ergab also etwa 15 % höhere Werte. Die beiden Forscher glaubten deshalb, den Unterschied auf hydrolysierbare KH zurückführen zu müssen, die in den Versuchen Bissingers nicht festgestellt wurden.

In der Folge erhielten Tiere Dextrose u n d Insulin injiziert, wobei sie 0,09 Einheiten englisches Insulin Brand pro 100 g Hungermaus erhielten. Die Steigerung der Traubenzuckerverbrennung gegenüber der bei früheren Dosen von nur 0,03 E. betrug durchschnittlich 22 %. Eine nur geringe Erhöhung der Insulindosis hatte auch hier ein beträchtliches Ansteigen der Zuckerverbrennung im Gefolge.

Übersehen wir die Änderungen des Glykogengehaltes, welche nach Traubenzuckerinjektion einerseits und Glucose-Insulinverabreichung andererseits eintraten, so ergibt sich folgendes Bild: ca. 30 Minuten nach Dextroseinjektion erhöhte sich der Glykogengehalt um 6,7 % gegenüber den Vergleichstieren. Wurde aber den Mäusen Traubenzucker + Insulin verabreicht, trat bereits nach 15 Minuten eine Glykogenzunahme um 33 % ein.

Aus der großen Summe ihrer Versuche hielten die genannten Untersucher den Beweis für erbracht, daß der gekoppelte Prozeß von Traubenzuckerverbrennung und Glykogenmobilisierung durch Insulin stark beschleunigt wird, was auch von einer Reihe anderer Autoren bestätigt wurde.

So bestimmten C. F. CORI und G. T. CORI (20) an männlichen Ratten — 10 Tiere, die pro 100 g Tier 15 E. Insulin bekamen, und 14 Kontrolltiere — jeweils die Werte von absorbierter und oxydierter Glucose, von gebildetem Glykogen usw. Das Hauptergebnis war dieses: von 100 Teilen absorbierten Zuckers wurden beim Normaltier 33 % oxydiert, 36 % als Glykogen gespeichert und 16 % in der Leber deponiert.

Beim Insulintier konnten folgende Werte ermittelt werden: 50 % (!) des absorbierten Zuckers wurden verbrannt, 38 % als Glykogen gespeichert und nur 4 % in der Leber deponiert. Eine Bestätigung der Befunde Bissingers und Lessers!

A. BORNSTEIN und K. HOLM (13) führten am gesunden und diabetischen Menschen und am pankreasdiabetischen Hunde Gasstoffwechseluntersuchungen aus, um zu ermitteln, ob die Insulinhypoglykaemie von einer vermehrten KH-verbrennung begleitet sei und, wenn ja, ob dies die Ursache der Hypoglykaemie sei.

Über die Versuchsanordnung ist zu sagen: Hunde und Menschen erhielten die letzte Mahlzeit 12 bis 24 Stunden vor dem Versuch. Die gesunden Menschen beobachteten vorwiegend eine aus Fett, und Eiweiß bestehende Diät. Die Zuckerkranken bekamen eine Diabetikerkost von 1600 bis 2500 Kal täglich bestehend aus Eiweiß, Fett und zum geringen Teil aus KH.

Bei der Beurteilung ihrer 24 Versuchsergebnisse wurden nur zwei Gruppen von Resultaten als brauchbar verwertet, nämlich Versuche, bei denen nach Insulininjektion entweder der R. Q. anstieg oder gleich blieb und bei beiden der Blutzucker sank. Daraus war ersichtlich, daß der Abfall des Blutzuckers nach Verabfolgung von Insulin in den allerseltensten Fällen auf eine vermehrte KH-verbrennung zurückgeführt werden konnte. Von 14 wohlgelungenen Versuchen zeigten 11 nach der Insulinspritze einen Blutzuckerabfall, ohne daß als Ursache die vermehrte KH-verbrennung erkannt werden konnte. Der zeitliche Ablauf sowie das Ausmaß der KH-verbrennung nach Verabreichung von 100 g Traubenzucker per os wurde durch Insulin beim normalen Menschen nicht wesentlich verändert, obgleich die alimentäre Hyperglykaemie vermindert war. Bei diabetischen Patienten und pankreasdiabetischen Hunden konnte nach Insulingabe bei verringerter alimentärer Hyperglykaemie wieder die Fähigkeit KH zu verbrennen, beobachtet werden. Die gleichen Verhältnisse konnten am total pankreatektomierten Hunde bestätigt werden. Hier angestellte Versuche nach Dextrosedarreichung ergaben keine Verbrennung ohne Insulin, jedoch mit Insulin Wiederherstellung der normalen Verhältnisse.

Auf der Suche nach dem Angriffspunkt des Insulins stellten A. BORNSTEIN und W. GRIESBACH (14) Untersuchungen an der überlebenden Leber an, inwiefern Insulin die Zuckerwerte des Durchströmungsblutes beeinflusse. In all' ihren Versuchen gelang es ihnen niemals durch Insulin eine Senkung des Blutzuckers im Durchströmungsblut nachzuweisen. Sie fanden im Gegenteil eine nicht unbeträchtliche Zunahme des Zuckerwertes durch Insulin. Es war demnach imstande aus der überlebenden Leber Zucker auszuschütten, wobei sie mit den Befunden anderer Experimentatoren übereinstimmten, nach denen beim nichtdiabetischen Organismus Insulin zur Glykogenverarmung der Leber führen kann.

Im weiteren Verlauf ihrer Arbeiten stellten Bornstein und Griesbach Untersuchungen an, die darüber Aufschluß geben sollten, ob Adrenalin und Insulin sich gegensätzlich beeinflussen, eine Annahme, die auf Grund der guten Wirkung des Adrenalins beim hyperglykaemischen Symptomenkomplex und der Hemmung der Adrenalinhyperglykaemie vielfach gemacht wurde. Sie gingen in der Weise vor, daß nach 30 Minuten durchschnittlich etwa 20 E. Insulin und nach 60 Minuten 3 mg Suprarenin zum Durchströmungsblut hinzugesetzt wurde. Dabei konnte in allen Fällen mit einer Ausnahme

die Zuckerbildung durch die vorangegangene Insulingabe deutlich gehemmt werden. Zusammenfassend kann aus ihren Versuchen gesagt werden, daß Insulin an der überlebenden Hundeleber keine Blutzuckererniedrigung, also wahrscheinlich auch keinen Glykogenaufbau bewirkt. Aus den kombinierten Versuchen Adrenalin + Insulin ließ sich der indirekte Beweis erbringen, daß der Angriffspunkt von Insulin wohl die Leber sei, da die Wirkung des in der Leberzelle angreifenden Adrenalins auch am überlebenden Organ durch Insulin vollkommen aufgehoben wurde. Damit sei nach Auffassung der genannten Forscher der Antagonismus Adrenalin : Insulin zweifelsfrei nachgewiesen.

Die nun folgenden Beobachtungen BORNSTEINs zusammen mit GRIESBACH und HOLM (15) galten der Frage, ob Insulin die Verbrennung des Traubenzuckers oder seine Bildung und Ausschwemmung in die Blutbahn beeinflußt oder die Bildung von Glykogen begünstigt. Oder einfacher formuliert: da die beiden letztgenannten Möglichkeiten etwas Gemeinsames in sich tragen, bleibt die Frage übrig: „Greift Insulin an dem Prozeß Glykogen $\leftrightarrows$ Traubenzucker oder an dem der KH-verbrennung an?". Bei Versuchen an der künstlich durchbluteten Säugetierleber sahen sie, daß Insulin an ersterem Prozeß angriff, da die durch Adrenalin bewirkte Ausschüttung des Zuckers durch Insulin verhindert wurde. An ihren respiratorischen Versuchen jedoch konnten sie oft nach Insulin einen Anstieg des R. Q. feststellen, also eine vermehrte Zuckerverbrennung. Beide Prozesse griffen wohl dermaßen ineinander, daß die Beeinflussung des einen sehr leicht auch eine Veränderung des anderen zur Folge hatte. Welcher Prozeß war nun der primäre?

Zur Klärung dieser Vorgänge hielten sie diejenigen ihrer Respirationsversuche für besonders geeignet, bei denen der charakteristische Blutzuckerabfall vorhanden war, aber nicht eine Änderung des R. Q. vorlag. Sie konnten sich dabei auf eine große Zahl exakter Versuche an Mensch und Hund stützen. In solchen Versuchen konnte keine Mehrverbrennung von KH in Betracht kommen und eine gesteigerte Oxydation demnach nicht für den Fall des Blutzuckers verantwortlich gemacht werden. Deshalb sind diese Forscher auch zur Überzeugung gelangt, daß die primäre Insulinwirkung nicht in einer Vermehrung der KH-verbrennung, sondern in einer Änderung der Blutzuckerregulation, einer Beeinflussung des Prozesses Glykogen $\leftrightarrows$ Traubenzucker zu suchen sei. Erst sekundär und oft auch zeitlich später setze eine vermehrte Oxydation ein.

Von denjenigen Versuchen, die eine erhöhte Oxydation aufwiesen, wurden die Ergebnisse an Menschen und Hunden derart miteinander verglichen, daß die aus KH gebildeten Kalorien in Prozenten des Grundumsatzes des Versuchsobjektes berechnet wurden. So betrug nach Darreichung mittlerer Insulinmengen die maximale Steigerung der Oxydation 20—30 %.

Gleichzeitig wurden auch Versuche angestellt, bei denen durch Treten auf einem Fahrrad von einem nüchternen Menschen körperliche Arbeit geleistet und dadurch die Menge der verbrannten KH um 60—90 % des Grundumsatzes gesteigert wurde, demnach um das 2—3-fache der größten nach Insulininjektion beobachteten Steigerung. Trotz vermehrter Oxydation fand ein Sinken des Blutzuckerspiegels nicht statt.

Es war deshalb klar, daß der mäßige Anstieg der Zuckerverbrennung nach Insulin bei intakter Blutzuckerregulation kein Grund für Hypoglykaemie sein kann, daß also auch in jenen Versuchen der Prozeß Traubenzucker $\leq\!\!>$ Glykogen durch Insulin beeinflußt wurde.

Respirationsversuche an schwer diabetischen Menschen oder Hunden lieferten eine starke Hemmung der Zuckerverbrennung. Beim Vorhandensein eines solchen Symptoms kommt man unwillkürlich zu der Anschauung, daß es sich hier um die primäre Störung beim Pankreasdiabetes handelt. Wenn man aber andere wohlgelungene Versuchsresultate der drei Untersucher betrachtet, so ist man geneigt, in einem hohen Glykogenmangel die Ursache für das Fehlen der KH-verbrennung im diabetischen Organismus zu erblicken. So stieg bei Tieren nach guter Fütterung, die sich durch Gewichtszunahme zu erkennen gab, die KH-verbrennung nach Traubenzucker an, jedoch nach 9—12-tägigem Hungern wurde der Zucker nicht mehr oxydiert.

Auch FRANK, NOTHMANN und WAGNER (31) suchten nach dem Angriffspunkt des Insulins.

Bei ihren Versuchen an Kaninchen injizierten sie gleichmäßig verteilt in ein umschriebenes Muskelgebiet genügend Insulin und wählten daher nicht die subkutane, sondern die intraarterielle Applikation und zwar in die Schenkelschlagader; die venöse Blutentnahme erfolgte aus der V. femoralis, die arterielle durch Punktion des linken Herzventrikels. Meist wurde noch vor Versuchsbeginn der Blutzuckerwert bestimmt.

Alle 7 ausgeführten Versuchsreihen hatten ein gleichsinniges Ergebnis. Bei 6 stieg nach einer Dosis von durchschnittlich 6 klin. Einheiten Insulin in die linke Femoralarterie der Blutzucker leicht, um ca. 15 mg %, an. 10 bis 20 Minuten später konnte ein Divergieren des arteriellen und venösen Blutzuckergehaltes festgestellt werden, wobei der des venösen im Vergleich zum arteriellen rapid schwand, um dann nach ungefähr einer Stunde wieder ziemlich gleiches Niveau zu haben und nach weiteren 1—2 Stunden wieder auseinander zu weichen. 3 Stunden später waren die arteriellen und venösen Werte wieder gleich. Die größte Differenz betrug sogar 50 mg %.

Die drei Autoren hatten für diese Vorgänge nur eine Erklärung, daß nämlich die Befähigung des Gewebes Zucker aus dem Blute zu entnehmen durch die Insulindarreichung außerordentlich gestiegen sei. Sie hielten daher „einen extrahepatischen Angriffspunkt des Insulins für erwiesen", zumal da diese zuckerentziehende Fähigkeit

des Insulins auch beim pankreasdiabetischen Tier angetroffen wurde. Hier jedoch war bei drei von fünf Tieren vor Versuchsbeginn der Blutzuckergehalt in der Femoralvene gegenüber derselben Arterie, wenn auch nicht wesentlich, so doch erhöht, was die Wahrscheinlichkeit in sich barg, daß die Gewebe eben nicht mehr befähigt waren, dem Blute Zucker zu entziehen.

Nach intraarterieller Insulininjektion (10 klin. Einheiten) trat in 2 Versuchen am pankreasdiabetischen Tier folgendes Bild auf. Etwa ½ Stunde nachher waren die Zuckerwerte in der V. femoralis 35 resp. 20 mg % niedriger als in der Arterie. Dann sank allmählich der Blutzucker im gesamten Kreislauf, wobei er aber stets in der Arterie erhöht war gegenüber der Vene. Nach ungefähr 2—3 Stunden war ein Ausgleich zwischen beiden hergestellt. Etwa 5 Stunden nach Injektion erhöhte sich der arterielle Blutzuckergehalt um dann wieder langsam abzusinken.

Frank, Nothmann und Wagner hielten ihren Versuchsergebnissen zufolge für erwiesen, daß durch Insulin das Muskelgewebe wieder zu einer normalen Zuckerverwertung befähigt wird, daß ferner der Wirkungsmechanismus für Insulin auch in der Peripherie läge und wahrscheinlich beim diabetischen Tier eine Störung in der KH-verwertung der Muskeln vorliege.

Während Bornstein und Griesbach an der überlebenden Hundeleber im Durchströmungsblut nach Insulingabe eine beträchtliche Zunahme des Zuckerwertes fanden, konnte STAUB zusammen mit FROEHLICH (69) in Durchblutungsversuchen an einzelnen Hinterextremitäten oder ganzen Hinterteilen unter Insulin ein deutliches Mehrverschwinden von Zucker aus der Durchströmungsflüssigkeit beobachten.

Das Versuchstier wurde aus der Carotis langsam entblutet, zu gleicher Zeit wurde in die V. jugularis 0,2 bis 0,5 % Glucose enthaltende Fleisch'sche Lösung infundiert, bis nur noch hellrot gefärbte Flüssigkeit aus der Carotis abfloß. A. und V. iliaca wurden an einen künstlichen Kreislauf angeschlossen und die eine oder beide Extremitäten zusammenhängend abgetragen. Nach Unterbindung der durchblutenden Gefäße wurde durchströmt und fortlaufend der Zucker in der Durchströmungsflüssgikeit bestimmt. Bei einem Versuchstier trat bei unter 50 E. Insulin ein Absinken des Blutzuckers von 180 mg % auf ungefähr die Hälfte innerhalb 1½ Stunden, bei zwei weiteren Versuchstieren unter 100 E. ein Fallen der Zuckerwerte auf den 3.—4. Teil des Ausgangswertes innerhalb einer Stunde auf. Diese Befunde würden demnach auch für die periphere Wirkungsweise des Insulins sprechen.

Schließlich seien noch recht beachtenswerte Ergebnisse WERTHEIMERs aus seinen „Stoffwechselregulationen" (77) erwähnt, die das Problem Adrenalin : Insulin von einem ganz anderen Gesichtspunkt aus betrachteten. Hunden wurden solche Phloridzindosen gegeben, daß sich schließlich eine ausgesprochene Fettleber bildete.

Dann wurden an 2—3 Tagen ca. je 3 mg Adrenalin injiziert. Daraufhin konnte Wertheimer ein rasches Verschwinden von Fett aus der Leber und gleichzeitige Glykogenneubildung beobachten, welche aber nur gering war, was wohl durch eine beschleunigte Glykogenumbildung in Glucose bei Adrenalinanwesenheit zu erklären war. Die Fettumwandlung war demnach durch Adrenalin beträchtlich erhöht.

Auch für die Behandlung der Versuchstiere mit Insulin bekam er eindeutige Resultate. Hier war ebenfalls ein wesentlich schnellerer Fettschwund der Leber ersichtlich als bei den Kontrolltieren. Ebenso konnte eine Glykogenzunahme und zwar eine deutlichere als bei den Adrenalinversuchen nachgewiesen werden. Wertheimer nahm daher keine gegensätzliche Wirkung von Adrenalin und Insulin an, sondern eine konforme im Sinne einer starken Anregung zur Fettumwandlung in KH, wenn auch die Angriffspunkte verschiedener lägen.

Einen weiteren Beitrag zum Problem des Insulinmechanismus lieferte WIECHMANN (75). Er bestimmte den Zuckergehalt von Blutplasma und Erythrocyten und fand, daß beim schweren Diabetes mehr Zucker im Plasma als in den Blutkörperchen vorhanden war, während normal die Verteilung annähernd gleich ist. Durch Insulin wurde der Zuckergehalt der Erythrocyten beim Diabetiker erhöht und die Verteilung zwischen Plasma und Formelement zur Norm gebracht. Dieses Ergebnis ist auch von einigen anderen Nachprüfern wie Loewi bestätigt worden. Darnach regelt das Hormon den Verteilungsmodus für Zucker innerhalb des Blutes zwischen Plasma und Formbestandteile, wobei die Permeabilität der letzteren für Zucker durch Insulin wahrscheinlich im Sinne einer Erhöhung beeinflußt wird.

Zusammenfassung.

Bei der Betrachtung der in dieser Arbeit angeführten Experimentalergebnisse, welche in Anbetracht der Materie bei weitem nicht Anspruch auf Vollständigkeit machen können, fällt vor allem die oft weitgehende Disharmonie der Resultate auf. Die Beurteilung darf sich aber nicht kleinlich im Einzelergebnis verlieren, sondern muß um zu annähernd richtiger Auffassung zu gelangen, die Quersumme der Leistungen zum Endurteil heranziehen.

Eines ist sicher: mit dem Begriff „Blutzuckerregulation" sind untrennbar drei Organsysteme verbunden, nämlich Leber, Innere Sekretion und Nervensystem. Von diesen kommt der Leber eine überragende Bedeutung zu. Ohne sie hört der Zuckernachschub ins Blut automatisch auf und damit ist eine der Hauptlebensbedingun-

gen nicht mehr gegeben. Fest steht ferner die ausschließliche Zuckertransformation aus Aminosäuren des Eiweißes, die vorwiegende Zuckerbildung aus Fettsäuren und die Resynthese der im Muskel gebildeten Milchsäure zu Zucker in der Leber. Sie ist mithin als Hauptort der endogenen Zuckerneubildung anzusehen.

Die gleiche Rangstufe in Anbetracht der Lebenserhaltung nimmt die Bauchspeicheldrüse ein. Die typische Wirkung des Inselhormons besteht wohl zentral wie peripher in einer Beeinflussung des Zusammenhangs der Prozesse von Glykogenbildung und Zuckerverbrennung. Man kann heute annehmen, daß Zuckeroxydation und Glykogensynthese ohne Insulin nicht möglich sind, wofür sein Vorkommen in fast allen Organen des Tierkörpers und die weite Verbreitung insulinähnlicher Stoffe im Pflanzenreich sprechen. Und es ist deshalb Minkowski beizupflichten, der schon 1893 erklärte: „Die Umwandlung von Dextrose in Glykogen ist eine Vorbedingung für den normalen Verbrauch des Zuckers. Diese Umwandlung kann aber nur unter Mithilfe des Pankreas erfolgen ..."

Von anderen Blutdrüsen, die sich am Regulationsmechanismus beteiligen, sind die Nebennieren ebenfalls als obligater Bestandteil der Regulation aufzufassen. Eine große Reihe gleichsinniger Befunde weist darauf hin, daß das Adrenalin sowohl zentral wie peripher Glykogen mobilisiert, aber auch dessen Neubildung anregt, womit es als ein die Aufbauvorgänge im KH-stoffwechsel beherrschendes Hormon anzusehen wäre.

Wie jedoch andere Hormone z. B. die Schilddrüse und die Hypophyse bei der normalen Blutzuckerregulation eingreifen, ist noch nicht klar zu übersehen. Nach bis jetzt vorliegenden Beobachtungen dürften diese aber nur eine untergeordnete Rolle spielen.

Daß der fein gesteuerte Regulationsmechanismus normalerweise neuro-hormonal bedingt ist, kann heute wohl sicher angenommen werden. Aber auf Grund einer großen Zahl übereinstimmender Befunde gehört das Nervensystem nicht zu einem obligaten Bestandteil des Regulationsapparates, vielmehr liegt seine Bedeutung in einer Unterstützung der gesamten Regulation.

Es ist mir eine angenehme Pflicht an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. phil. et med. A. Hahn für die freundliche Überlassung des Themas und die Übernahme des Referates meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

1. Abderhalden und Wertheimer, Pflügers Arch. f. d. ges. Phys. 103, 1924.
2. Abeles, Med. Jahrbücher 1875.
3. Agadschanianz, Biochem. Z., Bd. 2, 1907.
4. Aschner, Pflügers Arch., 146, 1912.
5. derselbe, Pflügers Arch. 146, 1912.
6. Bang Ivar, Der Blutzucker, Wiesbaden 1913.
7. Banting und Best, Ergebn. d. Physiol., 23, 1925 (zitiert nach Grevenstuk und Laqueur).
8. Bernard, Vorlesungen über Diabetes, Berlin 1878.
9. Bissinger und Lesser, Biochem. Z., 168, 1926.
10. Blum, Arch. f. klin. Med., 71, S. 146.
11. derselbe, Pflügers Arch., 90, 1902.
12. Borberg, Skand. Arch., 28, 1913.
13. Bornstein und Holm, Z. f. exper. Med., 43, 1924.
14. Bornstein und Griesbach, Z. f. exper. Med., 43, 1924.
15. Bornstein, Griesbach und Holm, Z. f. exper. Med. 43, 1924.
16. v. Brücke, Münchn. Med. Woch.schr., 1911, Nr. 26.
17. Britton, Americ. journ. of phys. 74, 1925.
18. Brugsch, Dresel und Levy, Z. exper. Med., 37, 1923.
19. Cori, J. of biol. chem., 06, 1925.
20. Cori C. F. und G. T. Cori, Ergebn. inn. Med., 31, 1927.
21. Dale, Journ. of physiol., 34, 1906.
22. Depisch und Hasenöhrl, Klin. Woch.schr. 1926, S. 2011.
23. Dresel, Z. exper. Med. 37, 1923.
24. Eckardt, Beitr. z. anat. Physiol., Bd. 4, S. 14.
25. Elliot, Journ. of physiol., Bd 32.
26. Ewald, Berlin, klin. Woch.schr., 1875, Nr. 51 und 52.
27. Falta, Grote und Stähelin, Hofmeisters Beitr., Bd. 10, 1907.
28. Forschbach, Biochem. Z. 58, 1914.
29. derselbe, Arch. f. exper. Path. 60, 1909.
30. Frank und Isaac, Arch. f. exper. Path., 64, 1911.
31. Frank, Nothmann und Wagner, Arch. f. exper. Path., 110, 1925.
32. Freund, Arch. f. exper. Path. 76, 1914.
33. Freund und Marchand, Arch. f. exper. Path., 76, 1914.
34. Gmelin und Tiedemann, Die Verdauung nach Versuchen, 1831.
35. Grevenstuk, Ergebn. d. Physiol., 28, 1929.
36. Hamburger, Magy. Oro. Arch., Bd. 12.
37. Hamburger und Brinkmann, Biochem. Z. 128, 1924.
38. dieselben, Biochem. Z. 94, 1919.
39. Broemser und A. Hahn, Zeitschr. für Biologie, 74, 1922.
40. Hédon, Arch. intern. de Physiol., 10. 1911.
41. Jarisch, Pflügers Arch., 158, 1914.
42. Johannson, Skand. Arch. f. Physiol., 21, 1909.
43. Kahn, Arch. f. Physiol., 169, 1917.
44. Kausch, Arch. f. exper. Path., 39, 1897.
45. Knowlton und Starling, Journ. of Physiol., 45, 1912.
46. Koref und Rigler, Klin. Woch.schr., Jahrgg. 3, 1929.
47. Külz, Arch. f. exper. Pathol., 6., 1876.
48. Lesser, Biochem. Z. Bd. 103, 1923.

49. derselbe, Biochem. Z., 153, 1924.
50. Loewi, Therap. Monatsschr., 32, 1918.
51. Macleod, Physiol. Review, Bd. 4, 1924.
52. Mann und Magath, Ergebn. d. Physiol. (zitiert n. Geelmuyden), 30, 1930.
53. Mering und Minkowski, Arch. f. exper. Path. 26, 1889.
54. Miculicich, Arch. f. exper. Path., 69, 1912.
55. Minkowski, Arch. f. exper. Path., 21, 1886.
56. derselbe, Arch. f. exper. Path., 1908.
57. Morita, Arch. f. exper. Path. 78, 1915.
58. v. Noorden und Isaac, Die Zuckerkrankheit, 1928.
59. De la Paz, Arch. f. exper. Path., 109, 1925.
60. Pflüger, Das Glykogen, 1905.
61. Pollak, Ergebn. inn. Med., 23, 1923.
62. derselbe, Arch. f. exper. Path. 61, 1909.
63. Rosenthal, Ergebn. inn. Med. 33, 1928.
64. Sandmeyer, Z. f. Biol., 31, 1894.
65. Sauerbruch und Heyde, Münchn. Med. Woch.schr., Nr. 4, 1908.
66. Seegen, Pflügers Arch., 34, 1884.
67. Staub, Z. f. klin. Med., 91, 1921.
68. derselbe, Ergebn. inn. Med., 31, 1927.
69. derselbe, Insulin, Berlin, 1925.
70. Stewart und Rogoff, Americ. journ. physiol. 65, 1923.
71. Straub, Münchn. Med. Woch.schr., 1909, S. 493.
72. Takamine, Zentralbl. f. Physiol. 16, 1902.
73. Traugott, Klin. Woch.schr. 1922.
74. Trendelenburg und Fleischhauer, Z. exper. Med., Bd. 1, 1913.
75. derselbe, Pflügers Arch. 201, 1923.
76. Verzar und Fejer, Biochem. Z., 53, 1913.
77. Wertheimer, Pflügers Arch., 213, 1926.
78. Wiechmann, Z. f. exper. Med., 41. und 44.
79. Handbuch der Physiologie, Bd. V.

Lebenslauf.

Verfasser dieser Arbeit wurde am 24. Januar 1912 in Geiselhöring als Sohn des prakt. Arztes Dr. Ludwig H a y d n und seiner Gemahlin Anna geb. Toussaint geboren. Von 1918 bis 1922 besuchte er die Volkshauptschule, von 1922 bis 1925 das Neue Realgymnasium und von da ab das Theresiengymnasium zu München, das er Ostern 1931 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Anschließend begann er das Studium der Medizin in München, wo er im Sommersemester 1933 das Physikum mit „Gut" bestand. Die klinischen Semester verbrachte er ebenfalls sämtliche in München und bestand im Winter 1936/37 das Staatsexamen mit dem Prädikat „Gut".